

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

212

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et Soutenue publiquement le 1951

PAR

WENDER Monique Anne

Née le 6 Mai 1925 à Charenton-le-Pont (Seine)

**A propos de deux observations
DE SYNDROME DE TURNER**

Président : **M. DEBRÉ**, Professeur

IMPRIMERIE
G. CHANTELARD
111, rue du Mont-Cenis
PARIS - XVIII•

— 1 9 5 1 —



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1951

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et Soutenue publiquement le 1951

PAR

WENDER Monique Anne

Née le 6 Mai 1925 à Charenton-le-Pont (Seine)

**A propos de deux observations
DE SYNDROME DE TURNER**

Président : **M. DEBRÉ**, Professeur

IMPRIMERIE
G. CHANTELARD
111, rue du Mont-Cenis
PARIS - XVIII^e

— 1 9 5 1 —

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	{	Clinique médicale	{
Clinique médicale	{	Clinique obstétricale	{
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique oto-rhino- laryngologique	AUBIN (A.)
		Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J).
Secrétaire-adjoint M^{lle} CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE,

A MES PARENTS,

*Ce faible témoignage de toute ma
reconnaissance et de mon affection.*

A MES BEAUX-PARENTS,

A MON MARI,

A MON FILS,

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE,

Professeur de la Chaire de Clinique
des Maladies Infantiles de la Faculté de Médecine de Paris.

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre,

Commandeur de la Santé Publique,

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin des Hôpitaux.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence du jury de
notre thèse.*

*Expression de notre profond res-
pect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JULIEN MARIE,
Médaille des Epidémies,
Médecin des Hôpitaux.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, en témoignage de notre vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES SEE.

A TOUS NOS PROFESSEURS

INTRODUCTION

Isolé du cadre des infantilismes il y a une dizaine d'années par TURNER, ce syndrome — que certains avaient entrevu auparavant — s'est montré de plus en plus comme une entité particulière, d'une relative fréquence. Depuis 1938, de toutes les parties du globe, des observations de faits analogues ont été rapportées.

Le tableau clinique brossé par TURNER : retard statural, retard sexuel, cubitus valgus et cou palmé — s'est complété et a été enrichi de nombreuses autres malformations. On y a juxtaposé un tableau humoral — élévation du taux de l'hormone gonadotrope A, baisse de celui des 17 céto-stéroïdes urinaires ; un substratum anatomique constant — l'aplasie ovarienne — a été mis en évidence.

D'après les premières observations, ce syndrome semblait uniquement restreint au sexe féminin ; mais un tableau homologue a été mis en évidence chez l'homme : retard statural et sexuel, malformations, aplasie testiculaire.

Après un rappel de l'histoire de cette question, et des diverses publications concernant ce syndrome, nous rapporterons les observations de deux cas de syndrome de Turner chez la jeune fille, avec dosages hormonaux, coelioscopie et laparotomie exploratrice ; nous étudierons ensuite la constance et la fréquence relative des différents symptômes cliniques, chez la femme et chez l'homme, d'après les observations actuellement publiées dans la littérature. Ensuite nous passerons en revue les différentes hypothèses suggérées par l'étude pathogénique de ce syndrome, et nous discuterons la valeur symptomatique de ses différents éléments, et les diagnostics différentiels qui se posent. Puis nous rappellerons les différentes thérapeutiques employées, et les résultats qu'elles obtiennent.

Nous ne voulons pas terminer ces quelques lignes de préambule sans remercier Monsieur le Professeur Agrégé Julien MARIE, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, pour la bonté de son accueil et les enseignements cliniques que, durant un an, nous avons reçus dans son service, et son Assistant, Monsieur le Docteur Georges SEE, qui nous a guidé dans ce travail.

HISTORIQUE

En 1938, au XXII^e Congrès de l'Association pour l'étude des sécrétions internes (San Francisco, U.S.A.), Henry TURNER rapportait sept observations de malades du sexe féminin qui présentaient toutes une triade symptomatique constituée par : « Un infantilisme, une palmure de la peau du cou, et une déformation du coude (*cubitus valgus*) ». Cette association lui parut trop particulière pour être un effet du hasard, d'autant plus que par la suite il devait y ajouter trois nouveaux cas.

Cependant, en 1934, après avoir présenté devant la Société de Pédiatrie de Paris trois malades du sexe féminin ayant un « *pterygium coli* », Mme NAGEOTTE-WILBOUCHEVITCH concluait : « ... Il ne s'agit pas d'une monstruosité isolée, accidentelle, mais bien d'un type clinique dont l'expansion cutanée ne constitue qu'un des caractères ; les autres caractères, diversement associés et plus ou moins au complet, sont :

- « — l'insuffisance staturale et l'obésité,
- « — l'infantilisme,
- « — l'aménorrhée,
- « — les cardiopathies congénitales,
- « — les anomalies du système pileux,
- « — les replis cutanés aux épaules et aux coudes, les oreilles de dimension excessive, des malformations variées de la face et des membres.

« Ce type clinique se trouve vraisemblablement sous la dépendance d'un trouble fonctionnel de quelque organe à sécrétion interne, qu'il s'agirait de déterminer quand les circonstances s'y prêteront. »

Après que TURNER eut attiré l'attention sur ce syndrome, les publications de cas analogues se sont multipliées.

En 1940, devant la Faculté des Sciences Médicales de Buenos-Aires, CAPURRO soutient une thèse de Doctorat inti-

tulée : « Une nouvelle forme clinique d'infantilisme (Syndrome de TURNER) avec rapport d'un cas ».

En 1941, en Angleterre, SHARPEY-SCHAFER signale un cas de Syndrome de TURNER chez un sujet tuberculeux, avec constatations d'autopsie ; il relève une absence bilatérale des ovaires.

Vers la même époque, RAKOFF, chez deux de ses malades, constate une aménorrhée primaire, avec petite taille, infantilisme sexuel et élévation du taux des hormones gonadotropes.

En 1942, VARNEY, KENYON et KOCH publient quatre cas d'« Association de petite taille, retard sexuel, élévation du taux des hormones gonadotropes chez la femme (nanisme ovarien) ». Le taux de la folliculostimuline atteint celui trouvé chez des femmes ménopausées, et distingue nettement ce syndrome du nanisme dû à l'insuffisance hypophysaire ; il y a également diminution du taux des androgènes urinaires. Ils ne font mention d'aucune malformation.

A la même époque, ALBRIGHT, SMITH et FRASER, sous le titre : « Un syndrome caractérisé par une insuffisance primaire de l'ovaire et une taille diminuée », insistent eux aussi sur le chiffre élevé des gonadostimulines A chez ces femmes de petite taille ; ils constatent parallèlement une baisse du taux des 17 céto-stéroïdes urinaires ; chez un sujet, il y a association de cou palmé, du cubitus valgus et de rétrécissement de l'aorte ; deux autres cas ont aussi un cubitus valgus. Enfin, des coelioscopies ou des interventions chirurgicales ne permettent pas de trouver d'ovaires chez ces malades.

Il semblait donc que l'on puisse rattacher en un seul syndrome deux ordres de faits :

- des constatations d'agénésie ovarienne,
- des associations de malformations (*pterygium coli*) avec nanisme et infantilisme,

et grouper des observations éparses dans la littérature.

On a ainsi relevé — en particulier WILKINS et FLEISCHMANN puis DEL CASTILLO et ses collaborateurs :

1° Des observations avec constatations soit biopsiques, soit *post-mortem* d'ovaires rudimentaires, généralement chez des sujets de petite taille, en particulier dans la littérature allemande et italienne.

1912 : KERMAUNER.

1913 : RANSON.

1923 : OLIVET, SCHULTZE.

1924 : SELLHEIM.

1925 : RANDERATH.

1927 : SCHURMANN.

BAER.

1930 : HEXHEIMER.

ROSSLE et WALLART.

KULIGA.

1931 : MEYER.

PRIESEL.

1933 : GOLDWASSER.

1935 : PELA.

1938 : PICH (trois observations).

TRONCI.

2° Des cas de pterygium coli (status d'Ullrich-Bonnevie) associés à une petite taille, à une aménorrhée, avec infantilisme, et à des malformations diverses.

C'était le cas de la fillette de quinze ans et demi mesurant 1 m. 35, citée par FUNKE en 1902, des deux jeunes filles de dix-neuf ans, mesurant respectivement 1 m. 45 et 1 m. 35 dont Mme NAGEOTTE-WILBOUCHEVITCH rapporta les observations en 1934, du nanisme dégénératif avec pterygium coli de BRAKHAGE (1941). ETTORE ROSSI, de Bâle, en 1945, avait réuni plusieurs observations de pterygium coli ; l'une des malades, suivie depuis l'âge de onze ans, où elle mesurait 1 m. 18, n'était pas réglée à vingt-deux ans, mesurait 1 m. 37, avait des seins hypoplasés ; une autre fillette, âgée de sept ans et demi, associait à son pterygium un retard statural, mesurant 1 m. 10 à sept ans et demi.

Cependant, les publications de cas nouveaux de Syndrome de TURNER se succèdent en Amérique ; en 1943, SCHNEIDER et MAC CULLAGH en décrivent cinq cas.

En 1944, WILKINS et FLEISCHMANN, après avoir fait la revue de la littérature existant sur la question (ils relèvent dix-huit cas avec absence congénitale d'ovaires ou ovaires rudimentaires sur quarante-sept), y ajoutent cinq cas personnels, dont quatre confirmés par une étude biopsique, et donne à ce syndrome le nom d'« agénésie ovarienne ».

À la même époque, le Russe SHERESHEVSKI décrit cinq cas d'un syndrome analogue à celui décrit par TURNER, mais les rapporte comme nanisme hypophysaire. Il ne fait pas mention d'absence congénitale des ovaires, ni de mesure du taux des hormones gonadotropes.

En 1945, au Chili, un nouveau cas est constaté par ATRIA, ALESSANDRI et ZANARTU.

En France, en décembre 1946, devant la Société Française de Gynécologie, GÉRARD « à propos d'une observation d'aménorrhée primitive », présente une jeune fille mesurant 1 m. 44, ayant un cubitus valgus ; une coelioscopie pratiquée montre un utérus fusiforme et des ovaires rudimentaires.

En 1947, de nombreux travaux sont publiés sur cette question. MINNIE B. GOLBERG signale un cas de syndrome de TURNER ; puis DEL CASTILLO, DE LA BALZE et ARGONZ (Buenos-Ayres) étudient huit malades et constatent eux aussi une élévation de la gonadostimuline A et une baisse des 17 céto-stéroïdes urinaires. Chez six malades, ils peuvent obtenir une certitude par biopsie. Ils suggèrent de nommer ce syndrome « ovaires rudimentaires ». Parmi les

cas décrits, l'un présentait une association de cubitus valgus, cou palmé, rétrécissement de l'aorte, un autre une syndactylie partielle, avec un cubitus valgus.

Quelques mois après, LISSER, CURTIS, ESCAMILLA et MINNIE GOLBERG (San Francisco) apportent l'étude de vingt-cinq nouveaux cas (à l'exception d'un, déjà présenté par M. GOLBERG), dont six confirmés par biopsie ou coelioscopie, dix autres ayant un taux anormalement élevé d'hormone gonadotrope A ; dans les neuf cas restants, le diagnostic était fait sur les caractères cliniques.

Cependant, en décembre 1947, DORFF, APPELMAN et LIVE-SON attirent l'attention sur une observation d'association de malformations congénitales (cou palmé en particulier), de petite taille avec retard de développement sexuel, mais absence d'hormones gonadotropes urinaires. En juin 1948, ATRIA, SANZ et DONOSO, à la suite d'un décès après appendicectomie d'une malade ayant un syndrome de TURNER, ont la possibilité de faire une étude détaillée et précoce (trois heures après la mort) des différentes glandes endocrines et trouvent, outre l'atrophie ovarienne, une importante atrophie surrénale.

A la même époque, en France, HARVIER, GOURNAY, CAMUS et VISSIAN ajoutent deux nouveaux cas avec élévation de la gonado-stimuline A à ceux publiés antérieurement. Ces deux cas sont repris dans la thèse de R. PERRAUD, qui dresse un tableau clinique, diagnostique et pathogénique succinct de ce syndrome sous le titre : « Infantilisme ovarien ».

Simultanément, en novembre 1948, AZERAD et ses collaborateurs en rapportent une nouvelle observation, avec association de rétrécissement mitral, dosage de la folliculostimuline et péritonéoscopie, tandis que LICHTWITZ, GRIVAUX et DELAVILLE en étudient deux autres. En novembre 1948 également, GREENBLATT et NIEBURGS signalent un cas chez une jeune fille de quinze ans.

En mars 1949, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, ALBEAUX-FERNET et DERIBREUX, sous le titre : « Les retards de croissance d'origine cérébrale (à propos de cas étiquetés syndrome de TURNER-ALBRIGHT) », en rapportent deux cas typiques, confirmés par coelioscopie, en donnant à ce syndrome une pathogénie cérébrale.

Enfin, en juillet 1949, GOLDMAN, SCHROEDER et FUTCHER, qui ont vu quatorze cas de rétrécissement aortique (neuf hommes et cinq femmes), constatent que quatre d'entre elles ont un syndrome commun constitué par un retard statural et sexuel, et des anomalies digitales. L'une d'elles a un cou court. Bien que n'ayant pas pratiqué de dosage des 17 céto-stéroïdes et de la gonado-stimuline A, ils identifient ces cas comme syndrome de TURNER.

Actuellement, nous avons pu relever dans cette revue de la littérature quatre-vingt-douze observations de syndrome

de TURNER auxquelles s'ajoutent celles que nous rapportons — dont vingt-quatre cas où l'agénésie ovarienne est prouvée par coelioscopie ou laparotomie. Ce chiffre doit également être augmenté de dix-neuf observations d'agénésie ovarienne constatée anatomiquement, publiées avant 1938, et de six cas de pterygium coli, avec nanisme et aménorrhée, ainsi que de treize observations de PLACHTE chez des enfants et adolescentes (Syndrome de TURNER, agénésie ovarienne, combinaison de malformations de la même série), ce qui fait un total de cent trente-deux cas.

Ce chiffre est certainement inférieur au total des cas publiés, certaines observations de pterygium coli n'étant pas assez détaillées pour qu'on puisse ou non les identifier comme syndrome de TURNER, et des cas rapportés dans la littérature ayant pu ne pas être mentionnés dans cette liste.

Les observations qui seront relatées plus loin sont, à notre connaissance, les neuvième et dixième études de syndrome de TURNER faites depuis 1938 en France.

LE SYNDROME DE TURNER CHEZ L'HOMME

Les premières observations de TURNER, puis de divers autres auteurs, ne concernaient que des sujets du sexe féminin. Il semblait que ce syndrome n'atteignait que les femmes.

Cependant, en 1943, FLAVELL publiait un cas de « cou palmé avec syndrome de TURNER chez l'homme ». Cette observation restait isolée jusqu'en 1948 où R. GREENBLATT et NIEBURGS signalaient à leur tour ce syndrome chez un homme de trente ans, étudiaient le taux des 17 céto-stéroïdes, de l'hormone gonadotrope A, et faisaient une biopsie des testicules. En 1948 également, F.-L. PLACHTE, relatant des observations d'enfants et d'adolescents ayant un cou palmé congénital, un retard statural et des malformations diverses, signalaient que deux des quinze cas relevés se voyaient chez des garçons.

Enfin, en décembre 1949, REFORZO-MEMBRIVES, TRABUCCO et ESCARDO (Argentine) publient l'observation détaillée d'un garçon de dix ans, avec étude hormonale et biopsie du testicule.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Colette R..., âgée de treize ans, est envoyée à la consultation du Professeur Julien MARIE avec le diagnostic d'achondroplasie. Lorsqu'on la voit pour la première fois, c'est une enfant petite, mesurant 1 m. 21, pesant 26 kg. 100 (la moyenne normale à cet âge est, d'après NOBECOURT et KAPLAN, 1 m. 46 et 37 kg.).

Antécédents personnels

Seconde enfant d'une famille de cinq, elle est née à terme, après une grossesse normale, sans phénomènes pathologiques.

Poids de naissance : 2 kg. 250.

L'accouchement fut absolument normal, sans aucun incident.

Elle a été nourrie au lait de vache, n'a jamais eu de troubles digestifs.

Il n'y a rien de pathologique à signaler durant sa première enfance ; son développement psycho-moteur est semblable à celui des enfants du même âge.

Elle a sa première dent à six mois, marche à quatorze mois, parle un peu plus tard que ses frères et sœurs, selon les dires de sa mère.

Mais on a déjà remarqué alors une croissance très lente ; elle est plus petite que les enfants de son âge ; le retard s'est accentué de plus en plus, mais progressivement, sans arrêt de croissance. Dès l'âge de dix-huit mois, on a également noté un développement anormal des masses musculaires, en particulier au niveau des mollets qui sont très saillants.

Actuellement âgée de treize ans, elle n'est pas réglée.

Son développement psychique a été normal, sauf peut-

être entre huit et dix ans, où elle était un peu en retard sur ses compagnes.

Son affectivité est normale.

Elle a été traitée par des extraits hypophysaires, ainsi que par des injections de sulfarsénol, sans aucun résultat.

Antécédents familiaux

Les parents sont de taille moyenne ; elle a quatre frères et sœurs dont la taille est normale.

La sœur aînée a eu une puberté tardive, à seize ans.

Examen le 10 janvier 1948

On est en présence d'une adolescente petite, mesurant 1 m. 21 (taille d'un enfant de neuf ans environ), dont la morphologie ne présente pas d'altérations importantes.

La face est élargie, ronde, avec le nez épaté (mais la morphologie du visage de sa mère est assez identique à celle-ci).

Les membres paraissent courts.

La main n'est pas carrée, ni « en trident ».

Les rapports des différents segments du membre supérieur sont normaux :

— doigts : 4 cm.

— radius : 20 cm.

— humérus : 24 cm.

radius $\times$ 100

— $\frac{\quad}{\text{humérus}} = 83$ (Rapport normal : de 82 à 88).

humérus

Les membres inférieurs mesurent 54 cm.

Le buste mesure 67 cm.

Le rapport de MANOUVRIER :

$$\frac{\text{Membre inférieur} \times 100}{\text{buste}} = \frac{54 \times 100}{67} = 80.$$

A cet âge, l'indice normal est environ de 84 ; les membres inférieurs sont légèrement courts par rapport au buste.

Le thorax est volumineux, contrastant avec un bassin peu développé, mais de forme normale.

Diamètre bi-iliaque externe antéro-supérieur = 19 cm.

(Chez la femme, ce diamètre oscille autour de 23 cm.).

On note un développement marqué des masses musculaires, au niveau :

du cou (sterno-cléido-mastoïdien),

des épaules (trapèze-delhoïde),

du membre supérieur,

du thorax (grand pectoral),

du membre inférieur : cuisses et surtout mollets (28 cm. 5 de périmètre).

Il n'y a aucun signe de puberté.

Les seins ne sont pas développés ; il n'existe ni poils axillaires, ni poils pubiens ; les organes génitaux externes sont infantiles.

Système nerveux : aucune anomalie

Système cardio-vasculaire : on constate un souffle systolique léger.

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Urines :

Albumine = 0.

Sucre = 0.

Epreuve de Volhard : la densité urinaire varie de 1001 à 1028.

Culot urinaire :

5 à 6 leucocytes par champ,

4 à 6 hématies,

quelques cellules épithéliales,

pas de cylindres.

Coloration au bleu de méthylène : quelques lymphocytes, rares polynucléaires.

Coloration au Gram : pas de germes.

En résumé : culot urinaire normal.

Sang :

Urée : 0,20 gr. pour mille.

Bordet-Wassermann : négatif.

EXAMEN OCULAIRE :

Fond d'œil : pas de signes oculaires de compression.

Fort astigmatisme bien corrigé.

Il s'agit ici d'un hyponanisme bien proportionné, avec un fonctionnement rénal normal, et pas de modifications du fond d'œil.

On a alors écarté les diagnostics d'achondroplasie, de nanisme rénal.

On a institué un traitement par la folliculine : V à XX gouttes par période de quinze jours, suivie de quinze jours d'arrêt. Ce traitement est suivi jusqu'en juillet 1948 ; à cette époque, aucun signe de puberté n'est apparu, et son caractère est devenu très irritable ; elle mesure alors 1 m. 23 et pèse 27 kg. 750.

On revoit Colette le 27 janvier 1949 ; elle est alors âgée de quatorze ans et demi, pèse 28 kg. 650, mesure 1 m. 25, n'est toujours pas réglée.

Sa morphologie est un peu masculine ; son visage donne une impression de vieillissement.

Diverses mensurations ont été faites ;

— Périmètre crânien : 55 cm. (à quatorze ans, le périmètre est en moyenne de 54 cm. ; chez un enfant de dix ans (taille correspondant à la sienne), il est de 51 cm.).

— Crâne dans le plan frontal : 30 cm.

— Le cou est court et large. Son périmètre est de 30 cm. 5.

— Les membres supérieurs mesurent 56 cm. dont :

Humérus : 24 cm.

Avant-bras : 20 cm.

Les doigts sont assez fins avec un élargissement des extrémités.

— Le buste mesure 64 cm.

— Les membres inférieurs 62 cm.

Rapport de MANOUVRIER :

$$\frac{\text{Membre inférieur} \times 100}{\text{buste}} = \frac{62 \times 100}{64} = 93.$$

C'est l'indice normal à cet âge.

— Le thorax :

Le périmètre thoracique est de 65 cm. (en moyenne à quatorze ans : 72 cm. ; en moyenne à dix ans : 60 cm.).

L'angle costo-xiphoïdien est aigu.

Tour de taille : 54 cm.

Bassin étroit : diamètre bi-iliaque externe : 19 cm.

Il n'existe aucune anomalie dentaire ; sa dentition est normale pour son âge.

Elle n'a toujours aucun caractère sexuel secondaire ; les seins ne sont pas développés ; il n'y a ni poils axillaires, ni poils pubiens, mais on remarque une pilosité un peu marquée des avant-bras.

Les poumons, le foie sont normaux.

La rate n'est pas perçue.

EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE :

Pouls un peu rapide : 120 pulsations à la minute.

Tension artérielle : 13/8.

Auscultation : dans la région mésocardiaque, on entend un petit souffle systolique peu intense, très nettement perçu dans le dos dans l'espace scapulo-vertébral, et qui semble constant.

DESCRIPTION DES ORGANES GÉNITAUX :

La vulve regarde en bas, comme chez la femme adulte ; les grandes lèvres sont mal dessinées ; les petites lèvres apparaissent ébauchées à la base du clitoris. Ce dernier, assez développé, mesure environ 1 cm. 1/2 de largeur.

On distingue très bien le méat urétral, et au-dessous de lui un orifice vaginal avec une membrane hyméniale.

La cavité vaginale est assez profonde (5 cm. de longueur).

EXAMEN INTRA-VAGINAL AU CYSTOSCOPE :

On ne voit aucune saillie intra-vaginale ; mais il faut dire que dans un vagin très aplati, le cystoscope est tout à fait au contact de la paroi, et on n'a pas une vue d'ensemble du vagin ; on a tout juste une vue très agrandie de 2 ou 3 cm. au total.

FROTTIS VAGINAL :

Examen bactériologique :

Des germes banaux et nombreux ; pas de gonocoques.

Examen cytologique :

Très rares polynucléaires.

Il y a uniquement des cellules basales ; aucune cellule caryopnotique ou intermédiaire ; c'est une formule d'inactivité oestrogénique totale.

UNE COELIOSCOPIE est pratiquée à l'hôpital Lariboisière par le Docteur NETTER le 9 février 1949.

« Le péritoine recouvrant la paroi pelvienne est soulevé par un repli concave en haut et en arrière qui paraît contenir uretères et bord postérieur de la vessie.

« Le cul-de-sac vésico-rectal est entièrement vide et profond. On s'assure de l'identité des organes par l'introduction d'une sonde dans la vessie, sonde qui soulève le repli précité, et l'introduction d'un doigt dans le rectum ; dans ces conditions, il est impossible de mettre en évidence la moindre ébauche utérine. Le péritoine du petit bassin parcouru circulairement ne permet pas non plus de percevoir de saillie ovarienne.

« Cependant, au toucher rectal sous anesthésie, deux petits nodules de la taille d'un gros pois ont été perçus plaqués contre l'articulation sacro-iliaque, de façon symétrique. Peut-être s'agit-il de gonades ? »

UNE LAPAROTOMIE EXPLORATRICE est pratiquée le 26 mars 1949 dans le service du Professeur FÈVRE par le Docteur BARCAT.

« Le petit bassin est cloisonné par un ligament large dont le bord libre régulièrement concave est très mince et qui sépare les culs-de-sac péritonéaux, l'un pré-rectal, l'autre rétro-vésical.

« Ce ligament large est soutenu, de chaque côté, par deux trompes minces comme un déférent, de 6 à 7 cm., qui s'épanouissent en un petit pavillon ; celui-ci est très recourbé au-dessus d'une formation blanchâtre étroite et allongée, d'un centimètre de long sur un millimètre de large et qui semble correspondre à un ovaire.

« En avant des trompes existe un petit ligament rond, très mince également. Les trompes et le ligament rond

convergent au centre du ligament large vers un petit noyau qu'on ne voit pas, mais qu'on sent, de la grosseur d'un pois, et qui est certainement le corps utérin.

« On prélève la moitié droite de l'appareil génital atrophique comprenant trompe, ébauche ovarienne et extrémité droite de l'utérus.

« Ligature du pédicule vasculaire utéro-ovarien ; des ligaments ronds et de l'artère utérine (qui sont assez bien développés). »

Malheureusement, un accident de laboratoire n'a pas permis l'étude histologique du prélèvement.

Divers dosages biologiques ont été faits.

En janvier, 1949, par M. SIMONET :

Taux des 17 céto-stéroïdes : 3 mg. 8 par 24 h. (normalement 6 à 10 mg.).

Taux des 11 céto-stéroïdes : 0 mg. 9 par 24 h. (normalement 3 à 4 mg.).

Taux des phénolstéroïdes : 1 centième de milligramme approximativement.

Hormone gonadotrope F.S.H. = 50 U.S. (normalement 20 à 25 U.S.).

En mars 1949, de nouveaux dosages ont été effectués par M. HENRY (service du Professeur agrégé CHEYMOL).

Dosage des gonadostimulines F.S.H. :

Mesure par variation du poids de l'utérus de souris impubère.

Elimination par 24 h. : > 25 U.S. ; < 50 U.S.

Elimination normale : 5 à 50 U.S.

Dosage des 17 céto-stéroïdes urinaires :

Un litre d'urine de 24 h.

Elimination exprimée en androstérone par 24 h. et par litre : 1 mg.

Elimination normale chez la femme adulte : 7 à 10 mg. par 24 h.

Dosage du prégnandiol urinaire :

Elimination de 24 h. en prégnandiol : 2 mg.

Dosage des oestrogènes :

Dosage biologique effectué sur des rates castrées étalonnées.

Elimination par 24 h. en oestrone : 5 μ gr., soit 50 U.I.

Elimination normale chez la femme en 24 h. : 200 à 500 U.I.

En résumé, à cette période (mars 1949), il s'agit d'une jeune fille de quatorze ans et demi, mesurant 1 m. 25, pesant 28 kg. 650. Elle présente un retard staturo-pondéral : *hyponanisme*, bien proportionné, mais bassin étroit, et un *infantilisme génital* : absence de caractères sexuels secon-

aucun tractus génital, à la laparotomie on a trouvé un appareil génital rudimentaire).

Ce cas est plus un syndrome d' « ovaires rudimentaires » qu'un syndrome de TURNER typique, ne comportant qu'un minimum de ces malformations que TURNER décrivait comme constantes, et dont nous verrons par comparaison la fréquence plus loin. Ici, il existait uniquement alors un cou assez court, et de l'hypertélorisme.

Colette souffre d'un astigmatisme très prononcé ; cette lésion extrêmement banale n'est probablement pas en rapport avec le syndrome.

On a discuté de l'organicité du souffle systolique constaté à plusieurs reprises. Comme nous le verrons plus loin, il existe des malformations congénitales du cœur, et l'existence de ce souffle pouvait suggérer quelque anomalie cardio-vasculaire, ce qui n'était pas établi chez elle à ce moment.

Le syndrome de TURNER diagnostiqué, après avoir fait des injections de gonadotrophines sériques, on institue un traitement par les oestrogènes de synthèse : acide diméthyl-éthyl-allénolique (folliculine ouverte) : Novestrine, deux fois par jour (à partir de juin 1949). Elle pèse alors 29 kg. 880, mesure 1 m. 265.

On continue ce traitement jusqu'en décembre 1949. Les résultats jusqu'ici sont assez décevants.

Le 17 décembre 1949, elle mesure 1 m. 29, pèse 31 kg.

Sa morphologie faciale est inchangée, sa morphologie générale un peu plus féminine.

Les diverses mensurations donnent les résultats suivants :

— Longueur du membre inférieur (grand trochanter-plante) : 63,5 cm.

— Longueur du membre supérieur (acromion-olécrâne) : 25 cm. ; olécrâne-styloïde : 20 cm.

— Périmètre thoracique : 67 cm. 5 (en position inter-médiaire).

— Tour de taille : 57 cm.

— Périmètre du bassin : 67 cm. 5 (au niveau des épines iliaques antéro-supérieures).

— Diamètre bi-iliaque externe : 19 cm. 5.

Il y a un léger élargissement du bassin.

Les organes génitaux externes et les seins ne sont pas plus développés ; mais il existe maintenant une légère pilosité pubienne : poils fins, espacés, très peu pigmentés.

Au niveau du cœur, on retrouve le souffle systolique mésocardiaque à irradiations axillaires.

Tension artérielle : 14/9,5.

Cependant, Colette revient le 28 février 1950. Elle se plaint alors de fatigue, de vertiges, et surtout d'essoufflement, en particulier à l'effort et de battements de cœur.

Depuis décembre 1949, elle a reçu :

— cycloestrol : 5 mg. par jour, quinze jours par mois.

— lutogyl : 10 mg. par jour les quinze jours suivants.

Elle pèse 32 kg. 500, mesure 1 m. 295.

A l'examen, on constate un léger développement des caractères sexuels secondaires :

— il existe quelques poils axillaires,

— les poils pubiens sont un peu plus fournis,

— un développement mammaire s'ébauche ; l'aréole se pigmente, mesure 2 cm. de diamètre.

Mais surtout il existe d'importants troubles cardio-vasculaires.

Pouls : 132 pulsations à la minute.

Tension artérielle : 18/6.

Auscultation : il existe un rythme à trois temps très net ; on retrouve le souffle systolique méso-cardiaque et apexien, irradiant vers l'aisselle, rude.

Le lendemain, les signes fonctionnels s'atténuent, le cœur reste rapide, mais le rythme à trois temps disparaît, tandis que persiste le souffle.

Avec l'appareil de VAQUEZ, la tension est de :

19/8 au membre supérieur droit,

18/8 au membre supérieur gauche,

imprenable aux membres inférieurs.

Les battements de la fémorale sont difficiles à percevoir. L'étude oscillométrique des artères du membre inférieur, montre un écrasement des courbes oscillométriques des deux membres (1).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

— urée sanguine : 0,25 gr.

Urine :

— cytologie : 15 à 18 éléments par champ ; nombreuses cellules épithéliales ; rares leucocytes ; pas d'hématies ; pas de cylindres.

Examen du fond de l'œil :

— œil droit : bord papillaire un peu flou,

— œil gauche : normal.

Le 14 mars 1950, Monsieur le Professeur SOULIÉ constate également le souffle systolique, irradiant dans l'aisselle et dans le dos.

Il existe des battements des artères scapulaires.

A la radioscopie :

— le ventricule gauche est normal,

— il n'y a pas d'arc aortique visible,

— il n'y a pas de sténose visible en oblique antérieure gauche.

La radiographie met en évidence des encoches costales, surtout marquées pour la quatrième côte gauche.

On conclut à l'existence d'un rétrécissement de l'aorte qui est confirmé en avril 1950 par une angiocardigraphie.

Pour juger de l'action de la thérapeutique sur sa croissance, nous avons établi un tableau correspondant à ses poids et tailles successifs, suivant qu'il existe ou non une thérapeutique.

DATE	TAILLE	POIDS EN KG.	TRAITEMENT	GAINS S. TAILLE	
10-1-48	1 m. 21	26,100	Folliculine V à XX gouttes par période de 15 jours		Poids : gain : 2 kg. 550 en 1 an, gain de 4 cm., dont 2 cm. durant le traitement par la folliculine, et 2 cm. sans traitement.
29-4-48	1 m. 225	27	Folliculine	+ 1,5 cm.	
3-7-48	1 m. 23	27,750	Arrêt de la folliculine	+ ½ cm.	
25-11-48	1 m. 25	28,360		+ 2 cm.	
27-1-49	1 m. 25	28,650		0	
12-2-49	1 m. 255	27,400		½ cm.	Poids : gain : 3 kg. 850
3-6-49	1 m. 265	29,600	Gonadotrophine sérique	1 cm.	En 12 mois : gain de 4 cm. ½. 1 cm. ½ sans traitement 3 cm. avec la folliculine
21-6-49	1 m. 265	29,800	Novestrine 2 fois par jour	0	
5-7-49	1 m. 27	30,100	Novestrine	½ cm.	
17-12-49	1 m. 29	31	Novestrine	2 cm.	
28-2-50	1 m. 295	32,500	Cycloestrol : 5 mg. Lutogyl : 10 mg.	½ cm.	
1-6-50	1 m. 30	32,300		½ cm.	
22-7-50	1 m. 31	33,150		1 cm.	1 menstruation

De treize à quinze ans, Colette a grandi de dix centimètres, a pris sept kilogs ; à cet âge, la croissance normale varie selon les auteurs de six à douze centimètres. Aussi est-il difficile de conclure si l'augmentation de taille de Colette est due à la thérapeutique ou n'est qu'une croissance physiologique.

Mais au point de vue sexuel, les oestrogènes associés à la progestérone ont déterminé, outre le développement des caractères sexuels secondaires, l'apparition d'une menstruation : les 18 et 19 juin 1950, écoulement rouge, précédé de beaucoup de pertes et de douleurs dans l'aîne droite, gênant la marche.

COURBES OSCILLOMÉTRIQUES :

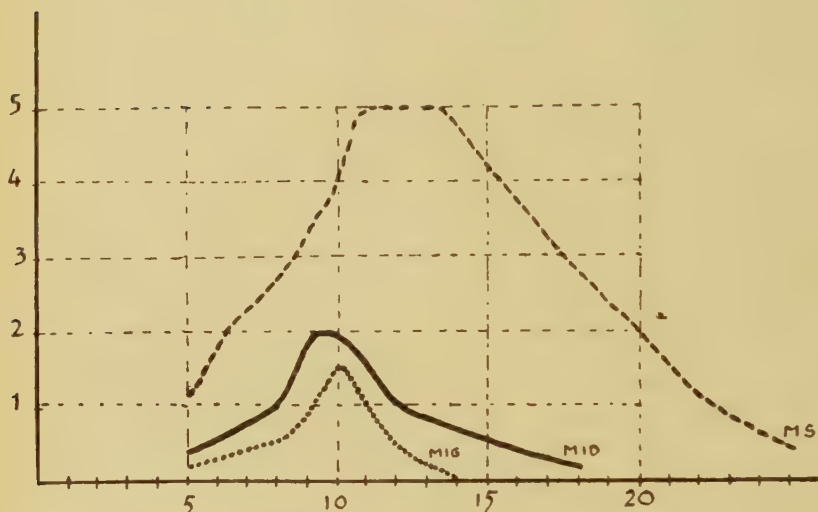
Membres inférieurs au niveau du cou-de-pied :

M.I.D. —————

M.I.G.

Membre supérieur :

M.S.



OBSERVATION II

Nicole S..., née en 1935, est amenée pour la première fois en mai 1941 à la consultation, à l'âge de cinq ans et demi, pour retard staturo-pondéral, et a été suivie régulièrement depuis cette période jusqu'à maintenant.

Antécédents personnels :

Elle est née à terme, après une grossesse normale ; elle mesurait 45 cm., pesait 3 kg. 350.

Nourrie au lait Nestlé, elle a marché à dix-neuf mois, parlé à dix-huit mois.

Seuls incidents pathologiques à signaler, elle a eu la varicelle et la coqueluche en 1940. Mais, dès l'âge de deux ans, on a remarqué un retard de croissance, et en 1939 elle reçoit *per os* et en injection des extraits de lobe antérieur d'hypophyse, de thymus, à la suite desquels elle aurait grandi de quatre centimètres.

Antécédents familiaux :

Les parents sont bien portants.

La mère est petite (1 m. 45), bien proportionnée.

Les grands-parents maternels mesurent l'un et l'autre 1 m. 55.

Une arrière grand'mère aurait été très petite.

Le père mesure 1 m. 66.

Les grands-parents paternels : mère 1 m. 60, père 1 m. 70.

Elle a une sœur qui, alors âgée de quatre ans, est d'une taille supérieure à la sienne.

Lors du premier examen (mai 1941), elle mesure 92 cm., pèse 15 kg. 200. Ses proportions sont harmonieuses, à l'exception de ses jambes qui sont courtes. Les membres supérieurs sont normaux.

Le crâne est globuleux, le nez ensellé ; le cou gros et court ; le tronc est long, l'abdomen adipeux ; le diamètre antéro-postérieur du thorax accentué.

Les mains et les pieds sont élargis, les membres courts, surtout le segment proximal. L'extrémité des doigts arrive à la limite du tiers supérieur, tiers moyen de la cuisse.

Sa musculature est très développée.

Au point de vue psychique, son développement est absolument normal.

Depuis 1941, Nicole revient régulièrement et divers essais thérapeutiques ont été tentés, et sont résumés dans un tableau suivant. On a également pratiqué durant cette périodes diverses mensurations.

Novembre 1942 :

Sept ans. Taille : 97 cm. Poids : 17 kg. 100.

Membre supérieur :

Avant-bras : olécrâne-pisiforme : 14 cm.

Bras : acromion-olécrâne : 19 cm.

Membre inférieur :

cuisse : épine iliaque antéro-sup.-pointe rotule : 27 cm.

jambe : 19, cm. 5.

Rapport

$$\frac{\text{radius} \times 100}{\text{humérus}} = \frac{1400}{19} = 73$$

(normalement de 82 à 88).

Octobre 1943 :

Taille : 101 cm.

Poids : 18 kg. 400.

Membre supérieur :

Avant-bras : 14 cm.

Bras : 20 cm.

Membre inférieur :

Cuisse 28 cm.

Jambe : 21 cm.

Mars 1948 :

Taille 1 m. 17. Poids : 27 kg.

Membre supérieur : acromion-radius : 34 cm. 5.

Membre inférieur : 55 cm.

Rapport de MANOUVRIER :

$$\frac{\text{Membre inférieur} \times 100}{\text{buste}} = \frac{5500}{62} = 88 \text{ (normal).}$$

En 1949, on revoit Nicole à plusieurs reprises, et on complète son observation. En septembre 1949, elle va avoir quatorze ans, mesure 122 cm. 5, pèse 30 kg. 500. C'est une enfant de comportement psychique normal, qui a dû redoubler la classe du certificat car elle était trop jeune.

Elle n'est pas encore réglée, se plaint parfois de céphalées frontales, non rythmées.

Ses traits sont réguliers ; ses cheveux fins et secs, ses sourcils abondants ; cependant, on est frappé par son nez aplati, qu'accompagne un certain hypertélorisme.

Son cou est court et gros, discrètement palmé ; en outre, elle présente un *cubitus valgus bilatéral* marqué.

Diverses mensurations ont été pratiquées :

Crâne : 56 cm. 6.

Longueur du membre supérieur : 36 cm 5.

Longueur du membre inférieur : 64 cm.

Pour l'instant, il n'existe aucun signe de début de puberté, sauf un léger duvet pubien. Les seins ne sont pas développés, on ne sent pas de tissu glandulaire. Les organes génitaux sont infantiles.

L'examen cardio-vasculaire est normal ; le pouls à 88, la tension de 11/6, aussi bien au membre supérieur droit qu'au gauche, de 11,5/6 aux membres inférieurs. Il n'y a rien à signaler au point de vue pulmonaire ; la cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Le foie est normal, la rate non perçue.

Au point de vue nerveux, les réflexes sont un peu vifs ; il existe un signe de CHWOSTECK bilatéral.

Divers examens complémentaires ont été faits.

Les urines :

Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, pas de germes ni de cylindres.

Une épreuve d'ALBARRAN-VOLHARDT s'est montrée normale, avec une densité urinaire variant de 1001 à 1022.

Dosages hormonaux :

Gonado-stimuline A (variation pondérale de l'utérus de souris impubère).

Taux normal : 5 à 25 Unités-Souris.

Gonadostimuline A : + 200 U.S.

Cétostéroïdes :

Technique de CAHEN-SALTER.

En androstérone au litre : 4 mg. ; par 24 h. : 2 mg. 2.
(Normalement : 7 à 10 mg. par 24 h.).

Le sang :

Phosphore : 60 mg.

Calcium : 90 mg.

Azotémie : 0,50 gr.

Protides : 88 gr. %.

Lipides : 13 gr. %.

Cholestérol : 3 gr.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée :

A jeun : 1 gr. 30.

Une demi-heure : 2 gr. 05.

Une heure : 1 gr. 95.

Deux heures : 1 gr. 40.

Fond d'œil : normal.

Champ visuel : normal.

Radiographies :

On remarque un cubitus valgus bilatéral accentué.

La selle turcique est normale ; il n'y a pas de calcifications intra et supra-sellaires.

Il n'existe pas de zones de décalcification, mais dans tout le squelette les os sont peu denses, avec une architecture bien visible.

Les points d'ossification sont normaux. Les cartilages de conjugaison demeurent assez larges au niveau des métacarpiens et des phalanges, de l'extrémité inférieure du fémur, au niveau du tibia et du péroné.

Le 20 juin 1950, une *laparotomie exploratrice* a été faite par le Docteur BARCAT.

« Incision médiane sous-ombilicale.

« On trouve :

1° Un cordon transversal qui répond aux cornes utérines ;

« 2° Un petit cordon vertical gros comme la moitié d'un petit doigt et long de 2 cm. représentant le corps de l'utérus ;

« 3° Sous les trompes très fines, un cordon blanchâtre, allongé, de 5 cm. de long sur 2 mm. d'épaisseur, qui représente l'ovaire de chaque côté. »

Examen histologique (Laboratoire de la Faculté de Médecine :

Ovaire : celui-ci est essentiellement constitué par un stroma ovarique formé de fibroblastes dans lequel on ne

retrouve pas de follicules primordiaux. Dans la partie la plus mince de la corticale et dans sa profondeur, on observe deux follicules kystiques, de dimensions inégales, l'un assez volumineux, à contenu coloré en rose par l'éosine, limité par plusieurs assises de cellules granuleuses ; l'autre est petit et vide.

A côté de l'une de ces formations kystiques, on observe un petit amas de cellules que l'on peut interpréter comme des cellules interstitielles, et en plusieurs points à proximité des vaisseaux. Un troisième kyste folliculaire est visible dans la région du hile et s'enfonce dans la médullaire ; celle-ci richement vascularisée est normale.

L'épithélium ovarique est représenté par des cellules sur une ou plusieurs couches ; il est interrompu en un point par un soulèvement du tissu conjonctif.

Trompe : normale.

DATE	AGE	TAILLE EN CM.	POIDS EN KG.	TRAITEMENT	
Mai 1941	5 ans $\frac{1}{2}$	91	15,200	Somathormone Byla 4 boîtes de 6 ampoules, 1 piqûre tous les 2 jours extrait thyroïdien	18 mois : 6 cm.
Sept. 1941	6 ans	93	15,300		
Juil. 1942		96,5	16,250		
Nov. 1942	7 ans	97	17,100		24 mois : 8 cm.
Avril 1943		99	18,800	24 inj. extr. hypo. total	
Oct. 1943	8 ans	101	18,400	extr. hypop. totaux par série de 6	
Nov. 1944	9 ans	105			19 mois : 5 cm.
Sept. 1945		108,5	20,600	Crinex Gynoestril	
Juin 1946	10 ans $\frac{1}{2}$	110	22,100		21 mois : 7 cm.
Oct. 1946	11 ans	111	22,100		
Mars 1948	12 ans $\frac{1}{2}$	117	27		12 mois : 3 cm.
Juil. 1948		117,5	27,300	extr. hypo Choay	3 kg.
Oct. 1948	13 ans	119	28		
Mars 1949	13 ans $\frac{1}{2}$	120	30		15 mois : 1 kg. 700
Juin 1949		121,5	30,700		
Sept. 1949		122,5	30,500		
Déc. 1949	14 ans	122,5	29,600		
Juin 1950	14 ans $\frac{1}{2}$	123	31,700		
Sept. 1950		123,5	32,200	Folliculine Progestérone	

Les différents traitements n'ont pas amené d'accroissement remarquable de la taille. Pendant les neuf années où Nicole a été suivie, elle a grandi de 32 cm. 5, alors que dans la même période, une enfant normale a une croissance de 45 à 50 cm.

De dix à quatorze ans, elle a grandi de 14 cm., alors que selon différents auteurs la croissance varie de 20 à 25 cm.

En résumé, il s'agit d'une jeune fille d'une quinzaine d'années, mesurant 1 m. 235, pesant 32 kg. 200 (à quinze ans, d'après NOBECOURT : taille : 1 m. 50, poids : 43 kg. 900).

Elle n'a jamais été réglée, ne présente aucun signe de puberté. (Sa sœur, d'un an plus jeune, mesure actuellement 1 m. 40, a des seins développés). Son nez est épaté, avec hypertélorisme, son cou gros et court, discrètement palmé. Il existe un cubitus valgus bilatéral.

Le tableau clinique correspond au syndrome décrit par TURNER.

Les examens complémentaires ne montrent pas de persistance anormale des cartilages de conjugaison pour l'âge de Nicole ; il existe une très discrète ostéoporose généralisée ; le taux des 17 céto-stéroïdes est abaissé, alors que le taux d'hormone gonadotrope A est nettement augmenté.

Cet ensemble clinique, joint à l'intégrité de la selle turcique, et à l'absence de tout symptôme hypophysaire ou rénal, l'effet nul du traitement par les extraits hypophysaires ont fait conclure à un Syndrome de TURNER. Le diagnostic a été confirmé par une laparotomie exploratrice ; l'examen histologique de l'ovaire démontre l'état rudimentaire de celui-ci ; il existe un épithélium germinatif ; mais il n'y a pas d'ovocytes dans la zone corticale, et l'on ne trouve que quelques kystes folliculaires.

ÉTUDE CLINIQUE

I. — LE SYNDROME DE TURNER CHEZ LA FEMME :

En rapportant ses sept premières observations, TURNER avait isolé un tableau clinique commun à celles-ci : existence d'un infantilisme, retard statural et retard sexuel, associé avec des malformations dont le cou palmé et le cubitus valgus lui semblaient les plus fréquents. Les nombreuses publications qui se sont succédées depuis 1938 à ce sujet ont confirmé et complété le tableau brossé par TURNER ; la liste des malformations relevées s'est allongée. Les auteurs ont précisé le syndrome hormonal qui s'associe au syndrome physique, et lui ont donné des bases anatomiques.

C'est surtout passé l'âge de la puberté normale que l'attention est attirée par l'absence de développement génital et le retard statural des sujets atteints de syndrome de TURNER. Cependant, la constatation d'une petite taille, associée à certaines malformations, en particulier à un cou palmé accentué, peut parfois amener à étudier plus précocement le cas de ces jeunes filles.

Elles ne se plaignent en général d'aucun malaise ; mais, âgées de quinze ans, seize ans et plus, elles n'ont jamais été réglées spontanément dans la quasi totalité des cas ; chez certaines, un traitement par les oestrogènes, associé ou non à la progestérone, a déterminé quelques menstruations.

Quelques rares malades ont cependant pu voir survenir une ou deux fois des règles, mais le fait ne s'est plus reproduit spontanément. De tels cas ont été signalés par VARNEY (règles survenant à quatorze ans et demi et se reproduisant tous les six mois jusqu'à seize ans), par GOLDMAN (une menstruation à l'âge de treize ans), par ALBRIGHT ; LISSER

et ses collaborateurs ont relevé chez deux malades l'existence d'une menstruation peu abondante.

Cette possibilité de menstruation s'est donc reproduite dans environ 5,5 % des cas publiés.

En dehors de l'aménorrhée, les troubles fonctionnels sont minimes ; certaines de ces jeunes filles se plaignent de bouffées de chaleur (une chez ALBRIGHT, deux chez LISSER, trois chez DEL CASTILLO). Il n'y a pas de céphalée (sauf une malade de DEL CASTILLO), ni généralement de troubles notoires du champ visuel. Cependant, DEL CASTILLO, dans quatre observations, signale un rétrécissement concentrique.

Le retard de croissance :

Il a été remarqué plus ou moins précocement ; parmi les patientes chez lesquelles ce fait a pu être précisé, certaines ont toujours été petites ; c'est le cas de seize malades de LISSER sur vingt-quatre, de trois sur onze pour ALBRIGHT. Dans 60 % des cas environ, c'est dès la première enfance, ou même dès la naissance, que la petite taille a été constatée. Une des patientes de VARNEY pesait en naissant 4 pounds 1/2, soit approximativement 1.950 gr. ; une de LICHTWITZ, 2 kg. 400 ; une de HARVIER, 2 kg. 100, mesurait 41 cm. Pour d'autres, le retard statural n'est apparu que vers quatre ou six ans. Dans 15 % des cas restant, c'est entre huit et treize ans, au moment de la poussée de croissance pubertaire normale que le trouble s'est manifesté.

Lors de l'examen de ces malades, en dehors de certaines malformations qui seront mentionnées plus loin, le premier fait qui frappe l'attention est leur petite taille, comparativement à leur âge. VARNEY, KENYON et KOCH avaient même employé le terme de « nanisme ovarien » pour désigner ce syndrome.

En relevant les tailles données dans soixante-treize observations de syndrome de TURNER, on constate :

Huit cas ont une stature supérieure à 1 m. 45, soit 11 %.

Quarante-neuf cas ont une stature comprise entre 1 m. 35 et 1 m. 45, soit 67 %.

Neuf cas ont une stature comprise entre 1 m. 30 et 1 m. 35, soit 12 %.

Sept cas ont une stature inférieure à 1 m. 30, soit 9,5 %.

DEL CASTILLO, DE LA BALZE et ARGONZ ont relevé par ailleurs, dans la littérature, seize cas d'agénésie ovarienne constatée soit par autopsie, soit par biopsie, où la taille est précisée (sur dix-neuf cas au total) ; parmi ceux-ci, huit cas sur seize avaient une taille supérieure à 1 m. 45, l'autre moitié ayant une taille égale ou inférieure. Parmi les soixante-treize observations citées plus haut, il y a eu dans vingt et un cas une vérification histologique du diagnostic, soit par laparotomie, soit par coelioscopie.

Trois cas sur vingt et un avaient une taille supérieure à 1 m. 45 (14,2 % des cas).

Douze cas sur vingt et un avaient une taille entre 1 m. 35 et 1 m. 45 (57 %).

Six cas sur vingt et un avaient une taille plus petite que 1 m. 35 (28,5 %).

Parmi les tailles supérieures à 1 m. 45, on a signalé :

VARNEY (1 m. 49). DEL CASTILLO (1 m. 66, 1 m. 48). LISSER (1 m. 71, 1 m. 56, 1 m. 50, 1 m. 49, 1 m. 48). KULIGA (1 m. 76). PELA (1 m. 85). MEYER (1 m. 69). SELLHEIM (1 m. 61). PICH (1 m. 63, 1 m. 55). TRONCI (1 m. 55). OLIVET (1 m. 48).

Les plus petites tailles ont été relevées par TURNER (1 m. 23), LISSER (1 m. 20, 1 m. 21), GREENBLATT (1 m. 25), ATRIA (taille d'une enfant de huit ans).

Au total, sur quatre-vingt-neuf observations, il y en a soixante-treize où la taille est inférieure à 1 m. 45, soit 82 % des cas.

Si les malades sont petites, la réduction de taille est du moins harmonieuse ; les diverses mensurations pratiquées chez ces jeunes filles ne montrent aucune anomalie ; les différentes proportions du corps sont respectées ; cependant, l'envergure est toujours supérieure à la hauteur.

Dans la majorité des cas, la silhouette de ces jeunes filles est trapue, avec un tronc bien développé ; cependant, certaines sont minces, de proportions et d'allure infantiles ; chez d'autres, il existe une certaine macroskélie, qui leur donne une allure eunuchoïde (cas d'ATRIA, de DORFF — un cas de LISSER).

Leur poids est en rapport avec leur taille (bien qu'un peu plus élevé dans tous les cas que celui d'une enfant qui aurait l'âge correspondant à leur taille).

Néanmoins, il existe chez certaines une obésité plus ou moins marquée. La première, Mme NAGEOTTE-WILBOUCHEVITCH avait insisté sur ce fait, qu'elle avait constaté dans deux de ses observations.

DEL CASTILLO avait deux malades mesurant respectivement 1 m. 35 et 1 m. 36, qui pesaient 46 et 48 kg. ; la jeune fille étudiée par DORFF était très obèse, pesant 58 kg. 800 pour 1 m. 36. Chez les deux patientes de LICHTWITZ, ainsi que chez une d'HARVIER, le poids était nettement supérieur à celui correspondant à la taille.

Si l'aspect général du corps n'est pas modifié, il n'en est pas toujours de même pour l'aspect du visage ; certes, les traits ne sont ni épais, ni dissymétriques ; le nez n'est pas épaté ; mais de nombreux auteurs ont été frappés par le *vieillessement prématuré du visage*, qui contraste d'autant plus que le corps a une allure juvénile.

Ce fait a été constaté par TURNER (quatre cas sur sept), ALBRIGHT (trois cas sur onze), LISSER (trois cas sur vingt-

cinq), ATRIA, LICHTWITZ (deux cas sur deux). C'est aussi le cas de Colette R...

Lors de l'examen, on est également frappé par le caractère infantile du système pileux et des organes génitaux.

1° *Le système pileux :*

L'absence ou le développement rudimentaire du système pileux n'atteint que les pilosités sexuelles.

En effet, les cheveux sont bien fournis, ni secs, ni cassants ; les cils, les sourcils sont normaux ; il n'y a pas de dépilation de la queue du sourcil ; mais chez ces malades ayant largement dépassé l'âge de la puberté, on constate, à quelques rares exceptions près (un cas de LISSER, celui de GÉRARD, un de LICHTWITZ) où le système pileux était bien développé, et hormis quelques cas où une thérapeutique par les oestrogènes avait été instituée, qu'il n'y a peu ou pas de poils axillaires et pubiens. Ce n'est que rarement une absence totale (TURNER : un cas sur sept ; ALBRIGHT : un sur onze ; LISSER : deux sur vingt-cinq ; DEL CASTILLO : un sur huit ; LICHTWITZ, HARVIER un sur deux) ; bien plus souvent, il existe quelques poils disséminés dans le creux axillaire, sur le Mont de Vénus et les grandes lèvres ; ou encore, les poils peuvent être totalement absents au niveau du pubis, tandis qu'il en existe une plus ou moins grande quantité au niveau de l'aisselle (ou l'inverse).

En même temps que cette rareté des poils axillaires et pubiens, on a pu noter paradoxalement dans certaines observations une tendance à l'*hypertrichose*.

Le premier, TURNER a signalé une discrète hypertrichose des avant-bras chez une des jeunes filles examinées, et chez une autre une pilosité discrète de la lèvre supérieure. Des poils assez abondants ont également été notés au niveau des avant-bras dans une observation de DEL CASTILLO, dans une de HARVIER, et chez Colette R... ; au niveau de la lèvre supérieure par VARNEY, sur les épaules et les bras par DEL CASTILLO. Enfin, LICHTWITZ a constaté une hypertrichose généralisée.

2° *L'appareil génital :*

Les seins sont infantiles ; la poitrine est plate ; cependant, dans quelques cas, les seins ont un contour un peu plus féminin et leur développement est ébauché.

Les mamelons sont rudimentaires, peu saillants, l'aréole petite et peu colorée.

A la palpation, dans presque tous les cas, on ne sent pas de tissu glandulaire, ni même de tissu graisseux ; parfois on a perçu de petits îlots de tissu glandulaire ; dans quelques cas, le relief du sein est uniquement donné par du tissu adipeux.

Les organes génitaux externes sont bien constitués, mais

très souvent infantiles ; le Mont de Vénus est à peu près glabre, ainsi que les grandes lèvres ; celles-ci sont peu développées ; les petites lèvres fréquemment ne sont qu'à peine ébauchées ; la vulve est étroite, *regardant en avant comme chez l'enfant*.

L'infantilisme de la région est plus ou moins marqué ; la vulve peut être dirigée en bas, les lèvres bien formées, comme chez une adolescente normale.

Contrastant avec le manque de développement de la région, *le clitoris est parfois hypertrophié* (cas d'une malade de VARNEY, une d'ALBRIGHT, deux de DEL CASTILLO, cas de Colette R...).

Les organes génitaux internes :

Le toucher rectal pratiqué chez ces patientes *n'a jamais permis de sentir d'annexes* ; l'utérus même n'est parfois pas perçu ; dans d'autres cas, il est généralement très petit, infantile, sa taille variant de celle d'un pois à une taille peu différente de la normale.

Parfois le vagin est de longueur et de calibre normaux, permettant même des relations sexuelles (un cas d'ALBRIGHT, deux de LISSER) ; mais plus souvent il est infantile, très raccourci et très étroit, n'admettant même pas la pulpe de l'auriculaire ; le col utérin est très petit, difficile à identifier ; parfois même, il n'est pas perçu lors de l'examen.

De nombreuses malformations accompagnent le syndrome d'agénésie ovarienne. TURNER avait insisté sur les deux plus fréquentes, le cou palmé et le cubitus valgus. Mais il avait également mis en évidence des malformations oculaires, l'existence de spina bifida, ou de nombreux naevi pigmentaires. A mesure que se développait la connaissance du syndrome, de nouvelles malformations ont été décelées, tandis que se confirmaient les premières constatations de TURNER.

Le cou palmé :

C'est une des malformations les plus fréquemment relevées, et une de celles qui attirent le plus l'attention, du moins dans ses formes typiques.

Le cou palmé, « webbed neck » des Anglo-Saxons, « cou de sphinx » (DEL CASTILLO), pterygium coli (de πτερυγιον = petite aile), fut décrit pour la première fois en 1883 par KOBILINSKI. C'est un repli cutané qui s'étend de chaque côté du cou, de la mastoïde à l'acromion. Ce repli rappelle la palme qui s'étend entre les doigts des canards, ou la membrane des ailes de chauve-souris. De face, il se présente comme une lame grossièrement triangulaire, un côté correspondant à la clavicule, l'autre au bord externe du cou, le troisième étant le bord libre.

A ce niveau, la coloration de la peau est normale ; elle se laisse plisser, n'adhère pas aux plans profonds.

Le cou palmé, sauf dans des cas où des replis cutanés très développés constituent des sortes d'amarres, ne gêne en rien les mouvements de la tête et du cou : flexion et extension, mouvements de rotation et de latéralité. Lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle, elle disparaît après la cure chirurgicale du cou palmé.

La palmure du cou peut être plus ou moins développée, parfois très discrète ; dans certains cas, le cou paraît seulement très court, élargi à la base.

Dans les observations relevées dans la littérature, il n'est pas fait mention de l'époque où le cou palmé a été constaté, s'il existait depuis la naissance, ou n'a été remarqué que plus tard. Mme BERTRAND-FONTAINE a rapporté le cas d'une fillette de cinq ans chez laquelle, à la naissance, il n'existait pas de cou palmé, mais uniquement au niveau du cou un bourrelet dorsal médian. Au cours de la croissance, le cou palmé s'est formé à partir de ce bourrelet.

Le cou palmé s'accompagne généralement d'une modification de l'implantation des cheveux ; ceux-ci descendent en pointe bas sur la nuque, parfois jusqu'entre les deux épaules. Parmi les observations étiquetées syndrome de TURNER, la fréquence avec laquelle cette malformation est constatée est variable. TURNER, sur sept cas, avait six malades au cou palmé typique, une au cou très court. VARNEY et ses collaborateurs n'en font pas mention. ALBRIGHT le signale dans un cas sur onze ; MAC CULLAGH dans trois sur cinq ; WILKINS et FLEISCHMANN dans un cas sur huit ; GOLDMAN dans un cas sur quatre. SHARPEY-SCHAFER, ATRIA, GREENBLATT, AZERARD le constatent chez leurs malades ; de même, HARVIER trouve un cou court chez les deux siennes. LICHWITZ, GÉRARD n'en font pas mention. Le cou de Colette R... est court, celui de Nicole S... discrètement palmé. Le cou palmé a été ainsi relevé dans 46 % des cas environ. Il faut probablement y ajouter les cas de cou palmé « status d'ULRICH-BONNEVIE » survenant chez la femme, avec aménorrhée, retard statural, absence de caractères sexuels secondaires. Telles sont les observations de FUNKE, les deux observations de Mme NAGEOTTE-WILBOUCHENITCH et deux d'ETTORE ROSSI. Le tableau clinique est identique à celui décrit par TURNER, mais il n'y a pas de constatations endocrinologiques, ni histologiques.

En dehors du cou palmé, il peut exister, au niveau de la tête et du cou, diverses malformations, plus ou moins rares, et plus ou moins apparentes.

a) *Au niveau de la tête :*

Malformations oculaires :

TURNER avait déjà relevé certaines lésions oculaires dans

ses premières observations ; deux de ses malades avaient un *strabisme interne* ; ALBRIGHT a également constaté un cas de *strabisme externe*. HARVIER a signalé chez une de ses patientes l'association d'*épicanthus*, de sclérotiques bleues, avec une vision chromatique du type DALTON. Il faut en rapprocher le cas d'ALBRIGHT avec rétrécissement du champ visuel plus marqué pour le rouge et le vert.

On a aussi relaté des cas avec :

- sclérotiques bleues (LISSER),
- épicanthus (ROSSI),
- cataracte bilatérale (ALBRIGHT),
- ptosis bilatéral (WILKINS et FLEISCHMANN),
- rétinite pigmentaire (SCHNEIDER et MAC CULLAGH),
- nystagmus congénital (GOLDMAN).

Elargissement de la racine du nez (hypertélorisme). (ETTORE ROSSI - cas de Colette R...).

Malformations de l'oreille : LISSER, FUNKE.

Malformations du palais : Palais ogival (ROSSI, ALBEAUX-FERNET) ; Fissure palatine (ALBRIGHT).

b) Au niveau du cou :

Spina bifida.

Parmi les sept premières malades que TURNER a étudiées, il a relevé chez une une spina bifida de la première vertèbre cervicale ; LISSER et ses collaborateurs ont aussi noté une spina bifida occulta ; de même, AZERAD (spina bifida occulta de la quatrième cervicale).

c) Au niveau du tronc :

Le thorax en bouclier.

LISSER insiste sur le fait que le thorax de ces jeunes filles « est proéminent antérieurement, plus large que normalement avec des mamelons largement écartés, et avec un accroissement du diamètre antéro-postérieur semblable à la poitrine en tonneau des emphysémateux ».

Il a noté cette « poitrine en bouclier » dans dix-sept cas sur vingt-cinq (soit 68 % de ses observations).

La malade d'AZERAD a également un thorax en bouclier ; quant à LICHTWITZ, il a signalé un élargissement du périmètre thoracique (88 cm.).

Malformations costales :

LISSER a décelé des anomalies costales : fusion des deux premières côtes d'un côté, première côte rudimentaire de l'autre.

d) Au niveau des membres :

1° *Membre supérieur* :

Le cubitus valgus : C'est l'augmentation de l'abduction

légère physiologique que présente l'avant-bras ; avec le cou palmé, c'est la lésion la plus fréquemment constatée. TURNER l'avait relevé dans toutes ses observations ; ALBRIGHT le constate chez trois malades sur 11, LISSER chez dix sur vingt-cinq, DEL CASTILLO chez cinq sur huit ; ATRIA, AZERARD, HARVIER. GÉRARD et GREENBLATT l'ont également noté. On le retrouve chez Nicole S.. En résumé, il existe dans les 43 % des cas.

Au niveau des poignets, LISSER a signalé chez deux jeunes filles une déformation de Madelung (subluxation spontanée de la main).

Malformations des doigts :

— Quatrième métacarpien droit raccourci (cas 1 de GOLDMAN).

— Raccourcissement congénital de l'annulaire de la main droite (DORFF).

2° Membre inférieur :

Luxation congénitale de la hanche. (HARVIER.)

Genu varum (AZERARD).

Malformations du pied :

— Pied talus (DEL CASTILLO).

— Pied cavus (DEL CASTILLO : deux cas).

— Augmentation de la pronation du pied (DEL CASTILLO).

— Aplatissement de la voûte plantaire (AZERARD).

Malformations des orteils :

Ce sont des anomalies fréquemment relevées par divers auteurs.

Anomalie du quatrième orteil gauche (LISSER).

Syndactylie partielle de deux orteils du pied droit (DEL CASTILLO).

Quatrième et cinquième orteils gauches de même longueur, en retrait sur le niveau du troisième (HARVIER). —

GOLDMAN a publié quatre cas d'association de malformations digitales à un rétrécissement de l'aorte.

Cas 1 - Raccourcissement des quatrième métatarsien et des phalanges.

Cas 2 - Raccourcissement des quatrième métatarsien et phalanges du pied gauche.

Cas 3 - Raccourcissement du troisième doigt.

Cas 4 - Cinquième doigt plus court avec phalange distale rudimentaire.

On a également cité des malformations plus généralisées :

— une *hyperlaxité articulaire* (deux cas de DEL CASTILLO, HARVIER, ROSSI) ;

— une *osteogenesis imperfecta tarda* (LISSER) ;
— une quantité anormale et une grande dissémination de *naevi pigmentaires* (un cas de TURNER, deux de LISSER, deux de LICHTWITZ).

— Enfin, Colette R... présentait, lors de ses premières observations, une *hypertrophie musculaire* qui, par la suite, s'est atténuée. De ce fait, il faut sans doute rapprocher l'observation de M. GOLBERG, reprise ensuite par elle-même et LISSER, où à huit ans une fillette avait des jambes courtes et excessivement musclées ; à treize ans, on ne signalait plus ce fait.

D'autres anomalies, plus discrètes, mais d'une grande importance, peuvent exister au niveau de l'appareil cardio-vasculaire et des reins.

MALFORMATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

ALBRIGHT et ses collaborateurs ont attiré pour la première fois l'attention sur l'association au cou palmé et au cubitus valgus d'un *rétrécissement de l'aorte*. WILKINS en signale également un cas ; DEL CASTILLO en observe un, associé à un cou palmé et à un cubitus valgus. LISSER a une malade ayant une tension à 16/10 avec rétrécissement de l'aorte ; chez une autre, la tension est à 15,8/9, mais il n'y a pas de rétrécissement visible à la radiographie, bien que le cœur et l'aorte soient petits. GOLDMAN, SCHROEDER et FUTCHER publient quatre observations de rétrécissement de l'aorte associé par ailleurs à des malformations des doigts. Le rétrécissement existe chez Colette R...

PICH avait lui aussi constaté dans un de ses cas d'agénésie ovarienne un rétrécissement de l'isthme aortique.

On a également relaté l'existence d'une *dextrocardie* légère (LICHTWITZ) et d'un *rétrécissement mitral* (AZERAD). Comme il n'existait aucun antécédent de rhumatisme articulaire aigu, peut-être s'agissait-il d'une malformation.

LISSER a également noté chez une malade « une maladie congénitale du cœur », un souffle systolique chez une autre. Enfin, dans une de ses observations, sa patiente avait une absence d'arcades artérielles et veineuses dans le mésentère grêle.

MALFORMATIONS RÉNALES :

La malade de LISSER, atteinte de rétrécissement de l'aorte, avait par ailleurs un rein, un bassinet et un uretère doubles du côté gauche. PLACHTE, sur quinze cas qu'il a étudiés en détail, soit par pyélographie, soit par intervention ou autopsie, a dénombré huit cas avec des malformations urinaires.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

De nombreux examens : radiographies, examens sérologiques, dosages des différents constituants du sang et de l'urine, dosages hormonaux ont été faits, afin de déceler des troubles possibles de certains métabolismes.

L'examen radiographique :

Les radiographies permettent de rechercher des malformations osseuses non perçues par l'examen clinique. C'est ainsi que LISSER et ses collaborateurs ont signalé des malformations costales, DEL CASTILLO une dystrophie des vertèbres dorsales, les épiphyses n'étant pas soudées aux corps vertébraux. En outre, elles aident à préciser quelles lésions osseuses sont associées à des malformations cliniquement décelables : au niveau des doigts par exemple, le raccourcissement d'un doigt se traduit par l'état rudimentaire d'une phalange. Dans les observations où existe un cou palmé ou un cou court, au niveau de la colonne vertébrale la radiographie a constaté l'absence de malformations telles que vertèbres soudées, ou absence de vertèbres que l'on trouve constamment dans le syndrome de Klippel-Feil, mais a mis en évidence l'existence de spina bifida occulta dans quelques cas.

Au niveau du crâne, l'examen radiographique montre l'intégrité de la selle turcique, dont le volume est normal ; il n'y a aucune érosion des apophyses clinoides, pas de calcifications supra-sellaires, aucune anomalie notable de la région.

On a aussi constaté l'existence de tous les points normaux d'ossification correspondant à l'âge des malades, et l'existence des sésamoïdes (du pouce en particulier).

Mais deux faits ressortent particulièrement de l'examen des clichés :

- le retard de soudure des épiphyses fertiles,
- l'ostéoporose.

1° Le retard de soudure des épiphyses fertiles :

C'est TURNER qui insista le premier sur le retard d'union des épiphyses, qu'il releva dans six des sept cas rapportés dans l'observation princeps.

Cette persistance des cartilages de conjugaison se voit surtout au niveau des métacarpiens et des phalanges, ainsi qu'au niveau des épiphyses du radius et du cubitus.

VARNEY signale le même phénomène chez les quatre sujets qu'il a étudiés, l'âge osseux d'après l'union épiphysaire chez ces jeunes filles de seize à vingt-quatre ans oscillait autour de treize ans trois quarts.

ALBRIGHT et ses collaborateurs estiment qu'il existe un

retard osseux allant de deux à cinq ans dans sept des onze cas rapportés.

LISSER (dix cas sur vingt-cinq), DEL CASTILLO, ATRIA, HARVIER, LICHTWITZ, DORFF, AZERAD, GREENBLATT et GOLDMAN constatent le même phénomène dans certaines de leurs observations. On retrouve le retard de soudure des épiphyses chez Colette R...

D'autres sujets cependant ont un développement osseux correspondant à leur âge ; certaines sont adultes, l'ossification est terminée, et il ne persiste aucun cartilage fertile.

Le retard de soudure des épiphyses a été relevé dans 60 % des cas environ.

2° L'ostéoporose :

C'est encore TURNER qui signala le premier que les examens radiographiques mettaient en évidence une décalcification importante des os de ces malades. Sur les sept jeunes filles observées, quatre présentaient une ostéoporose de degré variable. Cette lésion a été retrouvée avec une fréquence diverse chez les auteurs. VARNEY la constate dans deux cas sur quatre, ALBRIGHT dans deux sur 11, auxquels il ajoute trois autres cas présentant des lésions « d'épiphysite », LISSER dans cinq sur vingt-cinq, DEL CASTILLO dans sept cas sur huit, LICHTWITZ dans deux cas sur deux, HARVIER dans un cas sur deux, GOLDMAN dans un sur quatre.

Colette R... a une ostéoporose des os longs, et vertébrale.

ASTRIA, AZERAD et GREENBLATT n'ont pas relevé d'ostéoporose.

La fréquence de ce symptôme semble être de 38 % ; WILKINS et FLEISCHMANN avaient noté onze cas sur trente d'ostéoporose, soit 36 %. Cette ostéoporose est d'intensité variable ; tantôt discrète et légère, tantôt très importante, elle peut même s'accompagner d'aspects de dégénérescence kystique. TURNER a signalé ce fait au niveau des deux cubitus de l'une de ses malades, et GOLDMAN au niveau de la tête du fémur et de l'acétabulum d'une des siennes. L'ostéoporose est tantôt généralisée, tantôt localisée ; dans ces cas, elle atteint de préférence les extrémités des os longs, la colonne vertébrale, où l'empreinte du nucleus pulposus devient très visible, les os du carpe ; l'atteinte iliaque est plus rare.

Le métabolisme basal :

Il a naturellement été étudié chez ces malades ; les chiffres trouvés varient toujours dans les limites physiologiques, sauf quelques rares exceptions où le métabolisme est soit abaissé (LISSER : — 26 %), soit augmenté (LISSER : +

33 %). Ces variations ne semblent pas en rapport avec le syndrome de Turner.

Le sang :

La forme sanguine s'est montrée normale ; le nombre et les proportions respectives des hématies, des différents leucocytes et des plaquettes sont physiologiques.

Chez toutes les patientes examinées, les recherches sérologiques de la syphilis se sont montrées négatives.

L'étude chimique des constituants sanguins, pratiquée dans presque toutes les observations, n'a permis de déceler aucun trouble particulier. Les taux de l'urée sanguine, du cholestérol, du sodium, du calcium, du phosphore, oscillent dans des limites physiologiques. Il n'y a ni augmentation, ni diminution des phosphatases sanguines.

Le métabolisme des hydrates de carbone a été soigneusement étudié chez ces malades.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre une aire d'hyperglycémie normale, la flèche ne dépassant pas 1 g. 60, et un retour à la glycémie initiale au bout d'une heure et demie à trois heures.

Dans l'épreuve de tolérance à l'insuline, l'hypoglycémie demeure modérée, avec retour du taux du sucre à la normale en une heure environ.

Seul, LISSER a relevé dans une observation un aplatissement de la courbe de tolérance aux hydrates de carbone.

Dans trois observations, DEL CASTILLO signale un retard à réduire l'hypoglycémie insulinique.

Les urines :

Les taux des divers constituants, des substances éliminées par les urines sont normaux.

La quantité d'urine émise en vingt-quatre heures est physiologique.

Les variations de densité par les épreuves de concentration et de dilution sont normales.

On a étudié l'élimination urinaire de certaines hormones.

1° Le taux des oestrogènes :

Les oestrogènes sont nettement diminués, signant l'insuffisance ovarienne. VARNEY, KENYON et KOCH notent moins de 5 γ . de folliculine par vingt-quatre heures, LISSER moins de 4 γ . (le taux physiologique chez la femme réglée étant de 20 γ . environ).

DEL CASTILLO, dans ses observations, a constaté moins de 24 U.I. (soit deux Unités rats, soit environ 2 γ . 4 : LICHTWITZ moins de 100 U.I., soit moins de 10 γ .).

2° Les hormones gonadotropes :

Simultanément, VARNEY et ses collaborateurs, ALBRIGHT et les siens, ont étudié l'excrétion des hormones gonadotropes dans le syndrome de Turner. On ne trouve pas d'hormone gonadotrope B (le test d'Ascheim et Zondek est négatif), mais une augmentation de la folliculo-stimuline (gonadotrophine A — F.S.H.) qui peut atteindre des valeurs identiques à celles constatées chez la femme ménopausée. Les taux de la gonadotrophine A varient suivant les méthodes de dosage employées, ce qui rend difficile la comparaison numérique des résultats des différents auteurs. VARNEY, KENYON et KOCH adoptent comme unité de dosage l'unité-souris (U.S.) : quantité d'hormone qui détermine un poids utérin double de celui d'animaux témoins examinés en même temps.

Avec cette unité, la femme normale excrète 10 à 50 U.S. par vingt-quatre heures, la femme après la ménopause 100 à 550 U.S.

Chez leurs quatre malades, ils obtenaient des valeurs oscillant entre 250 à 500 U.S.

ALBRIGHT, SMITH et FRASER donnent leurs résultats en unités souris pour 100 cm³ d'urine. Leurs chiffres variant de 10 à 50 U.S.

LISSER, utilisant la méthode de KINEFELTER, ALBRIGHT et GRISWOLD, trouve des taux compris entre + 27 U.S. et 384 U.S., les taux normaux étant de 10 à 50 U.S. par jour pour une femme réglée, de 0,5 U.S. chez l'enfant avant la puberté, et de 100 à 150 U.S. chez la femme ménopausée.

DEL CASTILLO, avec la méthode de Zondek modifiée par ALBRIGHT (augmentation du poids de l'utérus d'une femelle impubère), où le taux physiologique varie de 6 U.S. à 96 U.S. par vingt-quatre heures, a noté chez toutes ses malades des chiffres supérieurs à 96 U.S. De même, chez les malades de LICHTWITZ, HARVIER, AZERAD, GREENBLATT, la valeur constatée était supérieure à celle de la femme normale.

Sur trente-neuf observations avec dosage des hormones gonadotropes, trente-six ont une augmentation de la folliculo-stimuline (soit 92 % des cas). Chez deux malades, la gonadotrophine A n'était pas augmentée (DORFF et ses collaborateurs — un cas de LISSER : F.S.H. entre 27 et 40 U.S.).

Dans le cas de Colette R..., deux dosages ont été faits par des laboratoires différents ; les résultats de l'un indiquent une légère augmentation du taux de F.S.H., ceux de l'autre fournissent des chiffres à la limite supérieure du taux physiologique. Chez Nicole, le taux est nettement augmenté.

3° *Le taux des 17 céto-stéroïdes :*

Les 17 céto-stéroïdes (noyau stérane avec une fonction cétone en C 17 — androstérone, isoandrostérone, androstène, etc...) provient uniquement des cortico-surrénales chez la femme. Leur taux oscille normalement autour de 6 à 9 mg. par vingt-quatre heures. ALBRIGHT et ses collaborateurs avaient remarqué la constance de la diminution du taux des 17 céto-stéroïdes, plus modérée cependant qu'en cas d'insuffisance hypophysaire ; sur onze cas publiés l'abaissement est constant à des taux variant de 2 à 5 mg. par vingt-quatre heures, les taux physiologiques chez la femme réglée étant de 6 à 18 mg., et dans le nanisme hypophysaire de 1 mg. à 1,5 mg. par vingt-quatre heures. VARNEY avait constaté que le taux des androgènes chez deux de ses malades était très abaissé (2 à 5 U.S. Internationales pour vingt-quatre heures).

DEL CASTILLO considère que le taux normal d'androgènes par vingt-quatre heures oscille entre 12 et 18 mg. ; sur huit malades, deux ont un taux supérieur à 18 mg., chez les six autres les résultats s'étagent entre 5,8 mg., (valeur la plus basse) et 11,29 mg.

Quant à LISSER, sur sept observations où les 17 céto-stéroïdes ont été dosés, il n'en a trouvé que deux avec une diminution. Divers autres auteurs ont également signalé une baisse des androgènes : AZERAD (2,2 mg.), un cas de HARVIER, un cas de LICHTWITZ, GREENBLATT (0,5 mg. très abaissé), ATRIA (3,5 mg. avec atrophie des surrénales à l'autopsie).

Chez Colette R..., les dosages faits par deux laboratoires différents ont donné des taux respectifs de 3,8 mg. et 1 mg. (normalement, 6 à 10 mg. par vingt-quatre heures).

LICHTWITZ, chez sa deuxième malade, a au contraire relevé une augmentation du taux des 17 céto-stéroïdes.

En résumé, le taux des 17 céto-stéroïdes est réduit dans 70 % des cas.

Parmi les examens complémentaires, deux procédés, la laparotomie exploratrice et la coelioscopie, permettent d'étudier chez le vivant l'anatomie pathologique des lésions.

Anatomie pathologique :

Avant l'autopsie de la malade de SHARPEY-SHAFER, chez laquelle un syndrome de Turner avait été diagnostiqué et où on trouva une absence bilatérale des ovaires associée à une tuberculose péritonéale, une vingtaine d'études d'ovaires rudimentaires — chez des sujets ayant ou non une petite taille — avaient été faites, soit à la suite de constatations d'autopsie, soit par biopsie.

En plus de ces procédés, la coelioscopie permet actuelle-

ment d'examiner les ovaires et les autres organes du petit bassin.

Les ovaires ont été examinés dans quarante cas, dont quatorze fois à l'aupisie, dix-huit fois par laparotomie ou biopsie au cours d'une intervention, huit fois par coelioscopie.

Etude macroscopique de l'appareil génital interne :

Ce sont les ovaires qui sont les plus touchés dans le syndrome de Turner, mais une atteinte de l'utérus et des trompes est assez fréquente.

LISSER et ses collaborateurs rapportent un cas où la laparotomie a constaté un pelvis absolument vide, sans utérus ni annexes, et deux autres cas où la coelioscopie n'a permis de voir ni utérus, ni trompes ni ovaires, mais uniquement un repli péritonéal.

AZERAD et les siens ont noté « un appareil génital réduit à un tractus transversal épais de quelques millimètres à la partie médiane, de 1 à 2 mm. dans la partie transversale, se terminant à droite par un kyste translucide, à gauche sur le colon pelvien ».

Mais plus fréquemment, le tractus génital existe et est beaucoup moins rudimentaire.

L'utérus, infantile, généralement petit, parfois arrondi, parfois fusiforme, a été décrit « comme un pois — un noyau de datte », jusqu'à une taille peu différente de la normale. Les trompes sont minces, flexueuses, parfois plus longues que normalement, terminées par un petit pavillon.

Le type le plus fréquemment rencontré d'ovaires rudimentaires est celui d'ovaires linéaires. On constate que ces glandes sont remplacées par une sorte de cordon blanc jaunâtre, « des formations filiformes », une bande nacrée de 3 cm. 5 de long sur 3 mm. de large » (LICHTWITZ). Parfois, on trouve un utérus et des trompes, mais pas d'ovaires ; dans d'autres cas, à la place des ovaires normaux (mesurant 3.5 cm. $\times$ 2 cm. $\times$ 1 cm. on trouve des formations de taille variable, depuis le volume d'un pépin d'orange à un volume peu différent des ovaires sains, et auxquelles aboutissent les artères ovariennes, qui sont généralement peu ou pas atrophiées.

Etude microscopique :

Elle met en évidence l'état rudimentaire des ovaires ; dans la grande majorité des cas (ovaires filiformes), on ne trouve pas de tissus ovariens différenciés, mais uniquement un stroma conjonctif, parfois sclérosé, contenant des vaisseaux dans sa partie médullaire.

Dans les cas où l'ovaire a un certain volume, on a pu noter un épithélium germinatif (TRONCI, PICH ; plus rarement, on a relevé l'existence de follicules primordiaux (SEI-

LHEIM, PICH). ATRIA a examiné trois heures et demie après la mort des ovaires, et a trouvé de nombreux follicules primaires ; au centre des follicules bien développés avec une légère tendance à la dégénérescence kystique, mais aucun signe de rupture ou d'aspect lutéinique, et une absence totale de follicules en voie de croissance ou intermédiaires. Chez Nicole, il y a un épithélium germinatif, et quelques kystes folliculaires.

En outre, on a fréquemment noté des inclusions de type surrénal, (ROSSLE et WALLART, DEL CASTILLO), ou des inclusions coelomiques. Il s'agit donc d'ovaires rudimentaires, bien différents de l'ovaire prépubère avec ses nombreux ovocytes dans la zone corticale, et ses follicules atrésiques.

La muqueuse vaginale :

Elle est étudiée par la méthode des frottis vaginaux ; il y a des cellules basales, rondes, régulières, mais pas de cellules kératinisées ; elle est de type atrophique, signant une inactivité oestrogénique totale.

Les autres glandes endocrines :

On a peu l'occasion de les étudier lors d'autopsie.

D'après ATRIA :

L'hypophyse — Il n'y avait aucune altération du système vasculaire ni du stroma ; le lobe antérieur montrait une prédominance de cellules chromophobes et acidophiles, celles-ci étant peut-être les plus nombreuses, et des cellules basophiles assez rares.

Dans une autopsie pratiquée par PICH, l'hypophyse était normale.

Les surrénales — Elles pesaient environ 2,5 gr. (normalement 4 à 6 gr.) ; la corticale était hypoplasique, spécialement dans la zone glomérulaire.

Le thymus — Il était excessivement développé pour le poids et l'âge du sujet, pesant 35 gr.

La thyroïde — Elle était petite, les cellules épithéliales basses, le colloïde abondant.

Le pancréas était normal.

L'étude anatomique du cou palmé :

A été faite soit lors d'autopsies, soit pour intervention curatrice ; on a ainsi constaté l'intégrité de la peau, des muscles et des fascias de la région. On ne trouve aucun fibre musculaire dans la palmure (sauf un cas où DE BRUIN a signalé des faisceaux aberrants du peucier).

Le cou palmé ne comprend généralement pas d'anomalies du squelette vertébral, à la différence du syndrome de Klippel-Feil. Cependant, FRAWLEY a noté deux cas de cou palmé, accompagné d'anomalies vertébrales ; ATRIA,

SANZ et DONOSO, à l'autopsie de leur malade, ont trouvé une luxuation congénitale de l'articulation atlas-odontoïde, et TURNER, AZERAD ont relevé l'existence de spina bifida au niveau des vertèbres cervicales.

DÉVELOPPEMENT PSYCHIQUE :

Nous venons de voir quelles lésions somatiques existent dans le syndrome de Turner ; si on trouve un retard statural et sexuel, et des malformations variées, aucun retard intellectuel important ne s'y associe.

Ces jeunes filles ne manifestent aucune asthénie, ni physique, ni psychique. Leur intelligence, leur compréhension, sont normales. A l'école, elles ont suivi les mêmes cours que les enfants de leur âge ; si certaines étaient mauvaises élèves en classe (DEL CASTILLO), ou avaient quelques difficultés à apprendre, d'autres sont à la tête de leur classe (TURNER) et ont fait des études assez poussées (LISSER : un professeur ; HARVIER : une bachelière).

Cependant, dans certains cas il faut noter un certain puérilisme qui les tient en dehors des préoccupations des jeunes filles de leur âge. Le test de Binet-Simon chez une malade de HARVIER, âgée de dix-sept ans, et de comportement normal, a révélé un âge mental de dix ans. AZERAD a remarqué chez sa malade une absence totale de coquetterie, qui a disparu après un traitement par les oestrogènes.

Mais parmi ces jeunes filles, certaines souffrent d'être différentes de leurs compagnes, à cause de leur petite taille et de leur retard sexuel ; d'autres craignent de ne pouvoir fonder un foyer, et de ne pas avoir d'enfants (TURNER). Enfin, certaines même sont « mariées heureusement » depuis de nombreuses années (un cas d'ALBRIGHT, deux de LISSER).

En résumé, l'intelligence, le raisonnement, la compréhension des malades atteintes de syndrome de Turner sont identiques à celles des sujets normaux, compte tenu des variations individuelles. Si, dans certains cas, il existe un certain puérilisme, celui-ci est très probablement dû au défaut de développement sexuel des sujets, qui gardent un comportement psycho-sexuel correspondant à la période prépubertaire.

II. — LE SYNDROME DE TURNER CHEZ L'HOMME.

Les trois observations détaillées publiées sur les cinq cas signalés sont identiques au point de vue clinique.

L'étude du syndrome a montré :

Un retard de développement statural :

Le malade de REFORZO-MEMBRIVES mesure 1 m. 22 à dix ans et demi ; 1 m. 275 à douze ans et demi.

Celui de GREENBLATT : 1 m. 44.

Des anomalies de développement du système pileux :

Le sujet de FLAVELL n'a pas de poils axillaires, et ses poils pubiens ont une topographie féminine.

Au point de vue génital :

Le scrotum : il est normal, plutôt petit dans les trois observations.

Le pénis : il est petit, à repli balano-préputial bien marqué dans l'observation de REFORZO-MEMBRIVES ;

normal dans celle de FLAVELL ;

hypertrophié dans celle de GREENBLATT.

Les testicules : sont petits et hypoplasiques dans les trois cas.

La prostate : chez le jeune garçon examiné par GREENBLATT elle était très peu développée, sentie comme un très petit noyau de tissu.

Chez les deux sujets adultes, les érections et les éjaculations étaient normales.

Des malformations identiques à celles signalées chez la femme :

Un cubitus valgus, un cou palmé, existent chez les trois malades.

On a également relevé :

— une cyphoscoliose dans deux cas sur trois (FLAVELL, REFORZO-MEMBRIVES) ;

— un genu valgum (REFORZO-MEMBRIVES) ;

— au niveau des pieds : pied talus varus (GREENBLATT),
pied plat (REFORZO-MEMBRIVES),
pied cavus (FLAVELL).

— un épicanthus bilatéral,

— des sclérotiques bleutées,

REFORZO-MEMBRIVES

— de nombreux naevi pigmentaires.

— une hypotonie musculaire marquée existe chez deux sujets (GREENBLATT, REFORZO-MEMBRIVES).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

Radiographies :

Elles mettent en évidence l'intégrité de la selle turque. REFORZO-MEMBRIVES signale une décalcification vertébrale et iliaque, et un retard de soudure des épiphyses.

Examens de laboratoire :

Comme chez la femme, le métabolisme basal, les tests de tolérance à l'insuline, la glycémie, le taux de l'urée sanguine, du cholestérol, du calcium et du phosphore, des phosphatases varient dans les limites physiologiques. On n'a pas trouvé de réactions sérologiques de la syphilis positives.

L'étude du taux des 17 céto-stéroïdes :

Chez le sujet de trente ans étudié par GREENBLATT, le

taux oscille autour de la limite inférieure du taux physiologique (9 mg. et 12 mg.), les chiffres normaux allant de 8 à 28 mg. pour l'adolescent de REFORZO-MEMBRIVES :

0 mg. 6 et moins de 0 mg. 5 en 1946,

1 mg. 2 en 1947,

3 mg. en 1948 à douze ans.

En comparaison sont donnés les chiffres de 1,9 mg. à dix ans et de 2,6 mg. à onze ans.

Les hormones hypophysaires gonadotropes :

Dans aucun cas, malgré de nombreuses recherches, il n'a été trouvé d'augmentation du taux de l'hormone F.S.H.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Chez le malade de GREENBLATT, on a recueilli un demi cm³ de sperme de contenant pas de spermatozoïdes.

Biopsie du testicule :

GREENBLATT : Il existe une hypoplasie des tubes séminifères avec une augmentation relative des cellules interstitielles.

REFORZO-MEMBRIVES : *Macroscopiquement*, le tissu est différent du tissu normal qui est jaune, opaque et facilement séparable en tubules longs et étroits ; ce tissu est compact et blanc jaunâtre.

Microscopiquement, il existe une disproportion entre les cellules interstitielles et les tubes séminifères.

Les parois conjonctives sont normales.

Les tubes séminifères comprennent une lumière contenant une substance réticulaire, avec des débris de cellules en karyokinèse ou en nécrobiose.

L'épithélium tubulaire comprend :

— des cellules de Sertoli analogues aux cellules normales ;

— des cellules petites, rondes, à noyau rond, parfois disposées en trois couches, certaines ayant le caractère de spermatogonies, quelques éléments parfois analogues à des spermatocytes I.

Dans le tissu interstitiel, pas de cellules de Leydig ; il existe de larges espaces sans cellules suggérant par leur aspect l'existence d'un œdème dans les fibres du conjonctif.

Les surrénales :

Elles sont apparues normales par insufflation périrénale (GREENBLATT).

Enfin, au point de vue psychique, l'évolution est normale ; par ailleurs, il est difficile de préciser l'existence ou non de libido.

LES PROBLÈMES ÉTIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES SOULEVÉS PAR LE SYNDROME DE TURNER

Quelle est l'étiologie du syndrome de Turner ? Quels sont les rapports qui existent entre les différents éléments qui le composent ? Par quel mécanisme se produisent les symptômes constatés ? Ce sont autant de problèmes auxquels les nombreux auteurs qui ont étudié ce syndrome ont tenté de donner une solution ; du moins, ils ont émis à ce sujet des hypothèses appuyées sur les données de la clinique et les dosages hormonaux.

Le syndrome de Turner atteint indifféremment des sujets de races diverses, sous des climats différents ; on l'a décrit en Europe comme en Russie, en Amérique du Nord, au Chili et en Argentine, chez des sujets de race blanche ou chez les noirs. Bien que touchant également le sexe masculin, il semble avoir une plus grande prédilection pour le sexe féminin (deux hommes pour cent femmes environ). De même, les observations faisant mention d'un cou palmé indiquent une plus grande fréquence de cette malformation chez la femme que chez l'homme (treize cas chez la femme, sur dix-huit relevés. Mme BERTRAND-FONTAINE, 1943).

La prématuration a été signalée dans cinq cas (HARVIER-ALBRIGHT (deux fois) ; VARNEY-ATRIA) sur soixante-treize observations détaillées qui ont été reprises, ce qui fait un pourcentage de 6,5 %. Ce chiffre ne semble pas supérieur aux pourcentages de prématuration relevés dans les Maternités. PINARD notait 15 % de prématuration de 1822 à 1899 à la Maternité de Port-Royal ; des statistiques suisses plus récentes indiquent environ 8,6 % de prématuration.

Le syndrome ne paraît pas avoir de caractère familial ;

les frères et sœurs, ainsi que les parents et collatéraux ne présentent pas de malformations analogues ; même dans un cas de TURNER, la malade avait une sœur jumelle parfaitement normale, dont dès la naissance le poids et la taille avaient été nettement supérieurs aux siens.

Cependant, FRAWLEY rapporte le cas de deux sœurs atteintes de cou palmé ; l'aînée âgée de douze ans ne présentait aucun signe de début de puberté. Mais il n'est pas prouvé qu'il s'agissait là de syndrome de Turner.

Dans le passé pathologique de ces enfants, on ne trouve généralement aucun fait pouvant expliquer le tableau clinique ; néanmoins, il existe trois observations où l'absence d'ovaires constatée pourrait avoir été causée par une maladie infectieuse. Ce sont les cas rapportés par SHARPEY-SHAVER et AZERAD, où une destruction précoce de l'ovaire par le bacille de Koch pouvait être envisagée ; et une observation d'ALBRIGHT où le sujet était atteint de brucellose ; on connaît la fréquence de l'atteinte des glandes génitales dans la fièvre de Malte. Devant cette absence d'étiologie, les malformations étant constatées dès la naissance ainsi que bien souvent la petite taille, on peut conclure qu'il s'agit d'un syndrome congénital. Pour APERT, les malformations congénitales se rangent en deux catégories ; les unes proviennent de causes exogènes, accidents pathologiques de la vie fœtale, l'agent pathogène pouvant être soit infectueux, soit toxique, soit traumatique, les autres ayant à l'origine un facteur endogène dépendant de la constitution primordiale du gène.

S'agit-il d'une cause exogène ? La syphilis, si souvent incriminée comme facteur de malformations à la fin du siècle dernier, ne joue aucun rôle dans le syndrome. Aucun malade ne présentait de stigmates d'hérédo-syphilis notables ; et les examens sérologiques pratiqués furent toujours négatifs. La rubéole, dont on sait actuellement le rôle comme cause de malformations — cardiaques en particulier — lorsqu'elle survient chez la femme enceinte, n'a été signalée chez aucune des mères de ces enfants.

L'alcoolisme chronique n'a été retrouvé dans les antécédents familiaux que dans deux cas (ATRIA, DEL CASTILLO). — Expérimentalement, on a pu étudier le rôle de certaines substances, ou agents physiques, sur la détermination de multiples malformations. De telles actions sont obtenues par les rayons X (BAGG et LITTLE), le sélénium (FRANKE), l'alcool, l'éther, le chloréthone, les sels de magnésium (STOCKARD), l'huile naphthalinée, le trypan bleu.

Des carences peuvent elles aussi amener la naissance de malformations. C'est ainsi que BOISSELOT, par privation en acide panthoténique, a obtenu des monstres anophtalmes et exencéphales ; WARKANY a également signalé des mani-

festations tératologiques par carence en vitamine A, en riboflavine, et KARNOFSKY par carence en acide folique.

Mais, pour l'instant, aucune cause évidente n'a pu être dégagée des études cliniques ; s'agit-il d'une cause exogène encore inconnue ou d'une lésion génétique ? Les auteurs sont partagés à ce sujet, comme sur la pathogénie et les interrelations des diverses manifestations cliniques et humorales.

Le retard statural :

Diverses hypothèses ont été envisagées pour expliquer ce retard statural, en particulier par ALBRIGHT, SMITH et FRASER.

1° Les oestrogènes auraient un effet direct sur le cartilage épiphysaire et sur la croissance ; leur diminution amènerait un retard statural, et il s'agirait réellement d'un « nanisme ovarien ».

Contre cette explication, plusieurs faits s'élèvent :

— On a constaté des cas d'agénésie ovarienne avec une taille normale, ou même supérieure à la moyenne (malades de PICH en particulier).

— La castration ovarienne, bien que très rarement pratiquée soit chirurgicalement, soit dans certaines civilisations orientales, détermine des modifications de la taille analogues à celles signalées chez les adultes mâles : augmentation de la taille, de type macroskèle.

— La thérapeutique par les oestrogènes, même lorsque les cartillages de conjugaison ne sont pas soudés, ne détermine pas d'accroissement notable de la stature.

2° L'augmentation du taux de la folliculo-stimuline produirait par contre-coup une diminution de l'hormone de croissance. Mais dans l'autopsie pratiquée par PICH, l'hypophyse était normale (l'hormone somatotrope est sécrétée par les cellules éosinophiles) ; dans celle pratiquée par ATRIA, le taux des cellules éosinophiles était plutôt augmenté.

Les extraits hypophysaires totaux n'ont aucun effet sur la croissance.

3° PICH avait suggéré une insuffisance thymique associée à l'insuffisance ovarienne.

Dans l'autopsie pratiquée par ATRIA, SANZ et DONOSO, il y avait au contraire un thymus trop développé pour l'âge et la taille.

4° La diminution de la croissance serait due à une altération du cortex surrénal, altération secondaire à la diminution des œstrogènes, pour ALBRIGHT, SMITH et FRASER, altération primitive pour d'autres.

A l'appui de cette thèse, ces auteurs rappellent les faits suivants :

— La testostérone est une hormone de croissance ; le

cortex surrénal produit des stéroïdes très voisins de cette hormone.

— Les tumeurs du cortex surrénal amènent une précocité sexuelle et somatique.

— Parallèlement à l'élévation du taux des 17 céto-stéroïdes dans les urines des jeunes filles lors de la puberté, il y a une brusque poussée de croissance.

— Il y aurait interrelation entre l'hypophyse, l'ovaire et les surrénales ; les oestrogènes stimuleraient une hormone anté-hypophysaire qui à son tour agirait sur le cortex surrénal. Les observations rapportées de syndrome de TURNER, avec dosage des 17 céto-stéroïdes ne confirment pas toujours cette hypothèse. Si, chez les malades d'ALBRIGHT, il y avait une diminution parallèle de la stature, et des 17 céto-stéroïdes, chez d'autres auteurs, les faits sont un peu différents.

DEL CASTILLO avait noté le cas d'une jeune fille, mesurant 1 m. 66, et dont le taux des 17 céto-stéroïdes était quasi normal, ce qui confirmerait l'hypothèse d'ALBRIGHT ; par contre, chez le même auteur, une autre malade, avec une élévation importante des 17 céto-stéroïdes, mesurait 1 m. 45 ; une troisième, mesurant 1 m. 36, avait un taux normal des 17 céto-stéroïdes ; enfin, une malade de LICHTWITZ, chez laquelle les 17 céto-stéroïdes étaient augmentés, avait une taille de 1 m. 42.

ATRIA et HAMBLÉN pensent, de leur côté, que le retard statural serait dû à la fois à l'atteinte des gonades et des surrénales. « Expliquer la pathogénie des symptômes sur la base d'un défaut intrinsèque de l'ovaire seul ne nous semble pas logique ; ils suggèrent que la cause est extra-ovarienne, et est un défaut de développement congénital frappant spécialement les ovaires et les surrénales. Sur cette base, le développement retardé des sujets continue, amenant un nanisme avec des proportions eunuchoïdes. »

L'absence ou la rareté des poils axillaires et pubiens :

ALBRIGHT, SMITH et FRASER insistent également sur le rôle des hormones cortico-surrénales dans la croissance des poils axillaires et pubiens, et rattachent l'absence de ceux-ci à l'hypofonctionnement surrénal ; leur opinion s'appuie sur les raisons suivantes :

1° Lorsque la croissance des poils se produit à la puberté, il y a non seulement un changement dans le fonctionnement ovarien, mais aussi dans celui de la cortico-surrénale, ce qui se traduit par l'augmentation du taux des 17 céto-stéroïdes ; on peut donc aussi bien attribuer le développement du système pileux aux surrénales qu'à l'ovaire.

2° Les nains hypophysaires n'ont ni poils pubiens, ni poils axillaires, alors que dans le syndrome de TURNER, il en existe un peu ; parallèlement, les cortex surrénaux sont

atrophies dans le premier cas, relativement normaux dans le second.

3° Les 17 céto-stéroïdes sont à un taux inférieur au taux normal, les poils axillaires et pubiens sont moins développés que normalement.

4° Il existe quatre cas où la femme peut perdre ses poils axillaires et pubiens :

- l'insuffisance hypophysaire totale,
- la maladie d'Addison,
- l'hypothyroïdisme,
- la vieillesse extrême,

et dans ces quatre cas il y a une baisse du taux des 17 céto-stéroïdes.

5° La testostérone agit sur la croissance des poils axillaires et pubiens ; le cortex surrénal produisant des hormones identiques, c'est une autre raison d'admettre que les poils pubiens leur sont dûs.

6° La fonction ovarienne n'est pas si importante pour le maintien des poils axillaires et pubiens puisqu'il y a peu de changement après la ménopause, artificielle ou non.

7° La castration chez les adultes mâles amène une diminution des poils pubiens jusqu'à la configuration normale chez la femme ; les poils axillaires diminuent, mais ne disparaissent généralement pas.

La castration prépubertaire chez l'homme n'empêche pas le développement de poils axillaires et pubiens, qui atteignent un degré peut différent de chez la femme ; le mâle castré ayant encore un cortex surrénal, ces faits cadrent avec l'hypothèse envisagée.

8° Les auteurs ont étudié un cas de maladie d'Addison avec une puberté normale et des règles, mais pas de poils axillaires ni pubiens.

Si, dans les observations rapportées par ALBRIGHT et ses collaborateurs, la diminution des pilosités sexuelles est parallèle à la baisse du taux des 17 céto-stéroïdes, chez divers auteurs, on trouve des conclusions identiques ; mais chez certains, ce parallélisme entre système pileux et hormones surrénales n'est pas retrouvé.

Si une malade de DEL CASTILLO avait un taux normal des 17 céto-stéroïdes et des poils axillaires et pubiens assez abondants, si une jeune fille examinée par LICHTWITZ, dont les 17 céto-stéroïdes étaient augmentés, avait des poils pubiens et axillaires développés depuis l'âge de douze ans, et un hirsutisme léger, par contre, dans les cas de DEL CASTILLO, une jeune fille ayant une valeur normale des 17 céto-stéroïdes n'avait que de rares poils axillaires et pubiens ; une autre, où l'élévation du taux des 17 céto-stéroïdes était importante, avait un hirsutisme léger, mais peu de poils axillaires et pubiens.

A l'appui de la thèse d'ALBRIGHT et ses collaborateurs

sur le développement du système pileux d'origine surrénale, il faut signaler trois observations de maladie d'Addison, avec conservation de règles régulières, mais absence de poils pubiens et axillaires, rapportées par :

1° MUSSO-FOURNIER, POLLACK et LUSSICH-SIRI.

2° KEPLER, PETERS et MASON.

3° MUSSO-FOURNIER et PROTO.

L'hirsutisme et l'hypertrophie du clitoris.

Dans certains cas, il existe un hirsutisme léger ; chez certaines malades, une hypertrophie du clitoris a été constatée, ainsi que chez l'homme un développement exagéré du pénis.

Certains auteurs ont pensé que l'on se trouvait en présence d'un syndrome androgénique, l'hypersécrétion d'androgène amenant l'hirsutisme et l'hypertrophie du clitoris.

Dans le tableau, on a rapporté parallèlement des observations d'hirsutisme et d'hypertrophie clitoridienne ou du pénis, et le taux des 17 céto-stéroïdes, ainsi que l'état des poils pubiens et axillaires.

D'après ces observations, hirsutisme, hypertrophie du clitoris peuvent coïncider avec un taux diminué des androgènes.

Peut-être faut-il voir dans ce développement anormal du clitoris une des nombreuses malformations qu'on relève dans ce syndrome ?

		POILS		HIRSUTISME	CLITORIS OU PÉNIS	17 CÉTO- STÉROÏDES PAR 24 H.	
		AXIL.	PUBIENS				
VARNEY	J. F. 26 ans	Rares	Rares	Poils sur lèvre sup.	Clitoris un peu développé	2 à 5 U.I. androgèn.	abaissé
ALBRIGHT	Fem. 37 ans	0	Rares		Assez développé	4,9 à 6,6 mg.	très légè- rement abaissé
DEL CASTILLO	J. F. 18 ans	Rares	Rares	sur épaules et sur bras	Très développé	24 puis 16 mg.	augmenté
DEL CASTILLO	J. F. 24 ans	modérés	modérés		Très développé	10,45 mg.	normal
JULIEN MARIE	J. F. 15 ans	0	0	sur avant- bras légère pilosité	Assez développé	3,9 mg.	abaissé
GREENBLATT	H. 30 ans				Pénis très développé	9 à 12 mg.	relative- ment bas

L'ostéoporose.

L'ostéoporose, que l'on retrouve assez fréquemment dans ce syndrome, doit être rapprochée de celle que l'on voit se produire après la ménopause, soit naturelle, soit artificielle. L'ostéoporose de la ménopause se produit assez tardivement, dix à treize ans après l'arrêt des règles ; elle prédomine au niveau du bassin et du rachis.

Il ne semble pas que dans le syndrome de Turner l'ostéoporose soit particulièrement localisée à ce niveau. Durant ces dix dernières années, de nombreux chercheurs ont étudié le rôle des œstrogènes sur le système osseux, et fait des recherches expérimentales sur les animaux, soit des mammifères, soit des oiseaux.

L'injection d'œstrogènes chez les mammifères adultes produirait un épaississement des parois des os longs, et parfois chez la souris un rétrécissement du canal médullaire (JACOBSON, 1944) ; chez le rat, il y aurait une densification uniquement dans la zone proximale subépiphysaire (SIMPSON, 1942).

WENTWORTH, SMITH et GARDNER (1940) ont analysé les cendres des os d'animaux, ayant reçu des doses importantes d'œstrogènes ; le résidu constitué par les cendres est plus important, et la teneur en calcium en est augmentée.

La testostérone ne produirait pas d'effet semblable.

Chez les oiseaux, les œstrogènes déterminent une hypercalcémie très nette (la calcémie peut être doublée, même triplée). Les androgènes par contre n'auraient aucun pouvoir hypercalcémiant.

Cette action des œstrogènes serait indépendante de l'hypophyse et du corps thyroïde ; elle a en effet été constatée chez des rats hypophysectomisés, et aussi chez des animaux recevant de la thio-urée, qui supprime pratiquement l'action du corps thyroïde. Les parathyroïdes ne jouent de leur côté aucun rôle dans cette hyperossification et l'élévation de la calcémie. BAKER et LEEK (en 1946) ont injecté du dipropionate d' α -œstradiol à des rates témoins, et à des rates parathyroïdectomisées. L'augmentation de l'ossification se produit identiquement dans les deux cas.

Ce phénomène est-il dû à un meilleur anabolisme des protéines qui favoriserait la fixation de calcium sur les os, ou selon la conception d'ALBRIGHT, en stimulant l'activité des ostéoblastes et permettant la fixation du calcium sur la trame protéique. La baisse du taux des œstrogènes sanguins pourrait à l'inverse causer l'ostéoporose.

Le vieillissement du visage.

La diminution du taux des œstrogènes et l'atrophie ovarienne sont probablement également responsables du vieillissement du visage. Cette atrophie cutanée est identique à l'involution des tissus qui se produit après la ménopause.

ALBRIGHT rattache à cette sénilité précoce l'existence d'une cataracte bilatérale qu'il a constatée, ainsi qu'une tendance à l'alopécie du cuir chevelu, et le développement d'un diabète sucré.

Le retard de soudure des épiphyses est analogue à celui qui se produit chez les individus castrés.

L'augmentation de l'hormone gonadotrope.

Si elle s'explique par un essai de stimulation par l'hypophyse d'un ovaire rudimentaire qui ne produit pas d'œstrogènes, qui freineraient alors la production d'hormone hypophysaire, il est cependant des cas (DORFF-LISSER) où il n'y a pas d'augmentation du taux de cette hormone. DORFF suggère pour expliquer ce fait qu'il pourrait y avoir une involution partielle de l'hypophyse (ce qui expliquerait aussi la petite taille).

La diminution du taux des 17 céto-stéroïdes, pour ALBRIGHT et ses collaborateurs, serait due à la diminution du taux des œstrogènes qui, par l'intermédiaire de l'hypophyse, agiraient sur le cortex surrénal. La diminution des œstrogènes amènerait la diminution du taux des 17 céto-stéroïdes. La thérapeutique substitutive par les œstrogènes devrait ramener ce taux à la normale. Contre cette théorie (bien que des relations œstrogènes — hypophyse — cortico-surrénales, soient certaines) s'élève le fait que dans des cas où il y a atrophie ovarienne et baisse des œstrogènes, il y a cependant un taux des 17 céto-stéroïdes normal ou même augmenté. Sauf dans une seule observation, ALBRIGHT n'a pas constaté un retour des dix-sept céto-stéroïdes à leur valeur physiologique. Cependant, LICHWITZ, après l'association progestérone-œstrogène, a vu le taux des céto-stéroïdes passer de 6 mg. à 8 mg. 8.

D'autres auteurs, en particulier ATRIA, pensent que l'atrophie surrénale n'est pas une conséquence de l'atrophie ovarienne, mais qu'elle est associée à celle-ci.

Les malformations.

Par quel mécanisme se produiraient d'aussi nombreuses malformations ? Elles atteignent en effet des appareils très variés : appareil génital, surtout les ovaires ; appareil cardio-vasculaire, système osseux (cubitus valgus, malformations digitales), yeux, peau (cou palmé, naevi pigmentaires), le rein, très probablement également les surrénales, peut-être l'hypophyse. Au cours du développement, existe-t-il quelques rapports d'origine dans ces divers organes ?

L'atteinte des gonades et des surrénales pourrait s'expliquer en raison de leur voisinage embryologique ; les ovaires étant formés par la juxtaposition de deux éléments, les gonocytes, et la crête germinale, d'épaississement du

coelome dérivant du mésenchyme, à côté de l'ébauche génitale se forme l'ébauche cortico-surrénale, elle aussi d'origine mésenchymateuse.

Mais l'atteinte de l'appareil cardio-vasculaire, du système osseux, ne peut s'expliquer par la contiguïté ; cependant comme les ovaires et les surrénales, ils se forment aux dépens du mésenchyme.

S'agirait-il de lésions systématisées du tissu mésenchymateux ? Il ne semble pas, car il existe également des malformations au niveau d'organes dérivant de l'ectoderme.

LISSER, ainsi que WILKINS, voyaient dans ces différentes malformations une cause génétique.

« La survenue associée d'anomalies congénitales embrassant dans un modèle défini tant de structures diverses (gonades, système cardio-vasculaire, squelette) est difficile à expliquer si ce n'est par une faute génétique. La localisation précise du défaut sur un seul chromosome détermine le patron de base, le nombre exact et la position relative des gènes entraîneraient les variations du syndrome donne ». (LISSER).

Pour HAMBLÉN et ATRIA, « il y aurait interférence d'une cause congénitale inconnue avec une morphogénèse embryologique normale, atteignant spécialement les gonades et les surrénales. Pour FUNKE, ce facteur inconnu cause de multiples malformations, serait mécanique, d'origine amniotique (adhérences, brides).

A propos des multiples anomalies associées dans ce syndrome, il est intéressant de rappeler les études faites sur la pathogénie des malformations congénitales.

En 1924, BAGG et LITTLE, en soumettant des souris aux rayons X réussirent à déclencher une mutation à caractères transmissibles récessifs, constituée par des malformations des yeux et des pieds. Dans ces cas, à un stade tardif du développement, ils observaient des boules cutanées contenant un liquide séro-hémorragique.

BONNEVIE, en 1935-1936, à Oslo, a étudié les stades initiaux du développement chez les souris présentant des malformations. Elle a aussi pu observer, au niveau de la nuque, une sécrétion abondante de liquide céphalo-rachidien. Ce liquide chez des embryons mesurant 7 à 8 mm., sortirait d'un foramen situé dans la région où se trouvera le 4^e ventricule. L'augmentation de la sécrétion entraîne une élévation de pression, et une diffusion généralisée. Les régions déclives comme les extrémités, la racine du nez, arrêteraient ce liquide, tandis que des bulles se formeraient à la suite de sa résorption. Par la suite, il y aurait dans ces bulles transsudation de liquide séro-hémorragique. La compression exercée par ces bulles, à des stades initiaux du développement, pourrait être la cause de nombreuses mal-

formations. GRUNWALD et CORNFELD (1935-1936) ont pu observer dans un embryon humain de 4 mois des œdèmes cutanés généralisés, accompagnés de malformations en voie de développement, rappelant les observations faites sur la souris.

Il faut rapprocher de cette théorie certaines observations.

ETTORE ROSSI a une de ses malades, âgée de vingt-deux ans, mesurant 1 m. 37, non réglée, ayant un cou palmé, des ptérygions axillaires, poplités et du pli du coude chez laquelle on avait noté durant la première année des œdèmes ayant disparu par la suite ; une autre âgée de sept ans et demi, avec un cou palmé, un thorax « en entonnoir » avait aussi à 5 mois des œdèmes qui se sont ensuite résorbés.

De même, une des malades de Mme NAGEOTTE-WILBOUCHEVITCH avait dans son enfance des poches sous les paupières inférieures, dont il ne persiste aucune trace chez la jeune fille.

Si, dans ces cas, il n'y a eu ni dosage d'hormone gonadotrope; ni vérification anatomique du syndrome de Turner, ces cas ont du moins un intérêt pour l'étude pathogénique du cou palmé, les œdèmes constatés chez le nourrisson, qui se résorbent par la suite, étant en faveur d'une diffusion liquidienne généralisée.

Peut-être également l'existence de certaines malformations qui ont été relevées au niveau des premières vertèbres cervicales (spina bifida), encéphalocèle suboccipitale (dans un cas de cou palmé de DRACHTER) sont-elles des vestiges de l'hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien.

La théorie de BONNEVIE a l'avantage de permettre d'expliquer n'importe quelle malformation par l'existence de bulles qui ont comprimé tel ou tel organe ; on comprendrait ainsi facilement la possibilité des multiples atteintes relevées dans le syndrome de Turner, en particulier pour les ovaires et les surrénales, qui en raison de leur voisinage seraient lésés en même temps.

Cependant, pour quelles raisons certaines associations de malformations seraient-elles plus fréquentes que d'autres, donnant naissance à un véritable type clinique ? S'agit-il uniquement de causes mécaniques, le liquide diffusant plus facilement dans certaines régions, qui se trouveraient ainsi électivement atteintes ? BAGG et LITTLE, qui comme Mme BONNEVIE avaient également constaté l'existence de bulles contenant un liquide séro-hémorragique chez les souris qu'ils observaient, avaient noté que les malformations créées étaient transmissibles, à caractère récessif, ce qui implique nécessairement une lésion génétique. E. Rossi, à propos de la pathogénie du cou palmé, pense qu'il existe un facteur héréditaire qui joue dans la formation d'une quantité anormale de liquide céphalo-rachidien ; le syndrome n'aurait pas d'hérédité en lui-même, mais on pourrait trouver des si-

gnes dégénératifs qui se répètent chez d'autres membres de la famille ; et le syndrome se développerait par action de gènes secondaires sur un gène principal.

Il cite à l'appui de son opinion une observation de cou palmé avec absence du grand pectoral, où chez la mère existait un hypertélorisme, et chez le père une polydactylie.

Si ce syndrome est d'origine génétique, il ne s'agit pas d'un caractère lié au sexe, comme les premières observations, toutes chez des femmes, pouvaient la faire croire ; en effet, on a actuellement décrit un syndrome analogue chez l'homme.

D'autres pathogénies ont été proposées pour expliquer les malformations congénitales. RICHET, MARANON et RYMER considèrent que « les anomalies constitutionnelles se produiraient par altération d'un territoire déterminé de l'embryon, dont dépend l'harmonie morphologique de l'être futur ». Ce territoire serait la base du cerveau ; le centre trophique, situé dans la région hypophyso-hypothalamique, lésé ou perturbé au cours de la vie embryonnaire, ou altéré constitutionnellement par des anomalies héréditaires, donnerait lieu à des malformations congénitales, souvent associées à des symptômes hypophysaires ».

Pour ces auteurs, « la tératologie est la pathologie du bloc hypophyso-hypothalamique ».

C'est une pathogénie identique qu'invoquent ALBEAUX-FERNET et DERIBREUX ; une agression toxique ou une maladie infectieuse à un stade plus ou moins précoce du développement déterminerait des lésions cérébro-méningées graves, lésant les centres diencéphaliques, la région hypophysaire et la glande, entraînant un trouble de la sécrétion hormonale, avec une perturbation consécutive des cellules génitales, les différentes époques auxquelles peut apparaître l'infection expliquant les différents stades observés dans le syndrome de Turner-Albright, depuis l'agénésie rare jusqu'aux ovaires rudimentaires.

En confirmation de cette hypothèse, ils ont constaté opératoirement chez leurs 2 malades une méningite séreuse corticale enkystée, dont la cure chirurgicale aurait amené une amélioration du syndrome.

DIAGNOSTIC

I. — *DIAGNOSTIC POSITIF*

Sur quels symptômes va-t-on appuyer le diagnostic de « syndrome de Turner » ou de « syndrome d'ovaires rudimentaires » ?

Selon la description de TURNER, c'est une association d'infantilisme, avec retard statural, cou palmé et cubitus valgus.

Il est évident que le diagnostic s'impose devant une jeune fille ayant largement dépassé l'âge de la puberté, qui n'a jamais eu de règles, a des seins peu ou pas développés, des poils pubiens rares ou absents, des organes génitaux externes infantiles, des ovaires non perceptibles au toucher rectal, un utérus très petit, une taille inférieure à la normale, un cou palmé associé à un cubitus valgus.

C'est d'ailleurs l'opinion de LISSER, ESCAMILLA et CURTIS qui concluent : « Un cas typique avec aménorrhée primaire, infantilisme génital, petite taille, thorax en bouclier, cou palmé et cubitus valgus constitue un syndrome si unique que l'affirmation d'aplasie congénitale des ovaires semble justifiée, même sans mesure des hormones gonadotropes ou vérification histologique ». Mais le tableau est loin d'être toujours aussi typique, car certains éléments du syndrome font défaut, et le diagnostic n'est pas aussi aisé. Faut-il parler de syndrome de Turner chez une enfant de sept ou huit ans, qui a un retard statural parfois léger, mais associé à un cou palmé ? Est-ce un cas d'agénésie ovarienne, plutôt qu'une insuffisance hypophysaire, le cas de cette jeune fille de petite taille, infantile, qui n'a jamais eu de règles ?

Le diagnostic sera d'autant plus facile que les divers éléments associés dans le syndrome seront retrouvés plus nom-

breux : retard sexuel, retard statural, malformations — les plus évocatrices étant le cou palmé et le cubitus valgus — constatation d'une ostéoporose et d'un retard de soudure des épiphyses.

Le retard sexuel est la manifestation constante du syndrome, chez les jeunes filles ayant atteint ou dépassé l'âge de la puberté ; les seins, les organes génitaux restent infantiles, les poils auxiliaires et pubiens rares ou absents ; les règles ne se produisent pas (cependant une menstruation isolée a pu survenir parfois).

Le retard statural est extrêmement fréquent (82 % des cas environ).

Cependant, on peut voir des sujets dont la taille est normale, voire, supérieure à la moyenne.

C'est l'existence de malformations qui donne au tableau, assez fréquent en clinique, « infantilisme, retard statural », son caractère spécial.

Certaines sont banales ou attirent peu l'attention (nœvi pigmentaires, strabisme), d'autres au contraire, par leur rareté en dehors de ce syndrome, ou par leur association avec l'infantilisme et le nanisme, orientent le diagnostic (cou palmé, cubitus valgus, rétrécissement de l'aorte). Le cou palmé, que l'on retrouve dans 46 % des cas d'aplasie ovarienne, est très évocateur du syndrome de Turner, en raison de sa rareté. En 1943 en effet, en dehors des publications de cas de syndrome de TURNER, on n'en avait relevé dans la littérature que 18 observations, dont 13 chez des sujets du sexe féminin ; dans certaines, le cou palmé était d'ailleurs accompagné du retard sexuel et somatique. Si le cou palmé est d'un diagnostic facile — une simple observation suffit — les cas où il existe simplement un cou court sont à différencier du cou court congénital du syndrome de Klippel-Feil, où il existe des absences ou une soudure des vertèbres cervicales.

Cependant, pour certains, ces deux syndromes auraient des points communs ; pour DRACHTER, la palmure du cou ne serait qu'un symptôme ajouté au cou court congénital, tandis que FRAWLEY émettait l'hypothèse que le cou palmé était une forme extraordinaire du cou court congénital, la plus banale étant l'absence ou la soudure des vertèbres cervicales.

Les autres malformations : cubitus valgus (retrouvé dans 43 % des cas), rétrécissement de l'aorte, malformations digitales, oculaires, thorax en bouclier, etc..., prennent une valeur diagnostique par leur association entre elles et avec le nanisme et l'infantilisme. De même, l'ostéoporose et la persistance de cartilages de conjugaison.

En dehors des cas où le tableau clinique est assez typique pour faire à lui seul le diagnostic, les dosages biologiques sont un appoint indispensable.

— *Le taux des œstrogènes urinaires est très abaissé.*

— *Le taux de la folliculo-stimuline est augmenté, atteignant les valeurs relevées chez la femme ménopausée (dans 92 % des cas). Cependant, la constatation d'une valeur normale ou à la limite supérieure du taux physiologique de la folliculo-stimuline ne doit pas faire rejeter le diagnostic de syndrome de TURNER.* DORFF a signalé ce fait. Une malade de LISSER, âgée de treize ans, où le diagnostic a été confirmé par laparotomie, avait un taux d'hormone gonadotrope oscillant entre 27 et 40 U. Souris (normalement 50 U.S.). De même, dans le cas de Colette, où l'agénésie ovarienne est prouvée, la folliculo-stimuline est à un taux quasi normal.

De plus, chez l'homme, aucune augmentation de la folliculo-stimuline n'a été signalée.

— *Le taux des 17 céto-stéroïdes est abaissé.*

Là encore, il s'agit d'une constatation très fréquente, mais non constante; les dosages peuvent mettre en évidence des valeurs normales, ou même une élévation du taux des 17 céto-stéroïdes.

L'élévation du taux de l'hormone gonadotrope, l'abaissement de celui des 17 céto-stéroïdes permettent devant un infantilisme accompagné ou non de nanisme, de conclure à l'existence d'un syndrome d'ovaires rudimentaires; mais la constatation de la valeur normale de l'hormone F.S.H. et des 17 céto-stéroïdes ne permet pas d'écarter le diagnostic. Dans ces cas, seule la vérification anatomique pourra prouver l'aplasie ovarienne.

En dehors des cas où la confirmation de l'état rudimentaire des ovaires est fait à l'autopsie, ou à l'occasion d'une intervention fortuite, deux procédés peuvent être employés : la cœlioscopie ou la laparotomie exploratrice.

La cœlioscopie a sur la laparotomie l'avantage d'être une méthode moins sanglante, plus facilement acceptée par la malade et son entourage. Cependant, ainsi que l'a signalé LISSER, ses résultats peuvent être sujets à caution. Chez une de ses malades, où la cœlioscopie n'avait pas décelé d'ovaires à deux reprises, des règles régulières sont survenues pendant un an, après cessation de toute thérapeutique par les œstrogènes, puis pendant trois ans, à des intervalles allant de quatre à neuf semaines.

Chez Colette R..., la cœlioscopie avait conclu à une absence d'organes génitaux internes ; cependant, à la laparotomie, on a constaté l'existence d'un utérus, de trompes et d'ovaires très rudimentaires.

La laparotomie est la seule méthode d'investigation qui permette d'avoir une certitude absolue; mais c'est une intervention chirurgicale, et par là son application se trouve restreinte ; peu de malades l'acceptent, en dehors de celles qui

désirent être exactement fixées sur la possibilité d'avoir une vie sexuelle normale, en particulier des enfants.

Fort heureusement, dans la majorité des cas, l'infantilisme et le nanisme, les malformations, l'élévation du taux des hormones gonadotropes, forment un tableau clinique assez typique pour permettre l'établissement d'un diagnostic certain, en dehors de toute constatation anatomique.

II. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les diagnostics à discuter en présence du tableau clinique du syndrome de TURNER sont ceux des nanismes, en particulier accompagnés d'un infantilisme, sauf dans les cas avec taille normale ou élevée.

Le diagnostic doit alors être fait d'avec l'eunuchisme secondaire à une atteinte des gonades lors de la première enfance, soit par un processus infectieux (oreillons), soit très rarement à la suite d'une intervention chirurgicale. Le tableau clinique — infantilisme, ovaires atrophiés — est identique à celui d'un eunuchisme congénital, où les malformations associées qu'on trouve dans le syndrome décrit par TURNER peuvent manquer. Mais l'interrogatoire retrouve une étiologie dans la première enfance.

Pour les autres cas, les diagnostics seront d'autant plus nombreux que le tableau sera réduit à un retard statural accompagné d'une retard sexuel, et que les malformations seront plus discrètes ou manquantes.

LES NANISMES ENDOCRINIENS sont ceux qui posent les problèmes les plus délicats, en particulier le nanisme de l'insuffisance hypophysaire.

Insuffisance hypophysaire et syndrome de TURNER.

Ils ont de nombreux points communs ; l'aspect de ces malades est identique : petite taille, organes génitaux externes infantiles, absence de poils axillaires et pubiens, possibilité de vieillissement précoce du visage ; la puberté ne se produit pas.

Cependant, divers signes permettent la différenciation.

Les malformations : cou palmé, cubitus valgus, rétrécissement de l'aorte, anomalies digitales, etc... n'existent pas en cas de nanisme hypophysaire.

L'absence des poils axillaires et pubiens est totale en cas de nanisme hypophysaire ; il existe souvent quelques poils dispersés dans le syndrome de TURNER (ALBRIGHT et ses collaborateurs insistent sur ce fait).

La dentition est normale chez les sujets atteints d'agénésie ovarienne, souvent en retard dans l'insuffisance hypophysaire.

Il n'y a aucune altération du fond d'œil, très rarement

des altérations fonctionnelles du champ visuel dans le nanisme ovarien.

Ce sont surtout les examens complémentaires qui feront le diagnostic.

La radiographie :

Dans le syndrome de TURNER, il n'y a aucune modification du profil de la selle turcique, ni calcifications de cette région (tumeurs de la poche de Rathke), qui peuvent se voir dans les syndromes hypophysaires.

Le retard de l'âge osseux est moindre que dans le nanisme pituitaire ; la soudure des cartilages de conjugaison est possible.

L'insuffisance hypophysaire s'accompagne de troubles du *métabolisme des hydrates de carbone* :

— Absence de réaction à l'hyperglycémie provoquée ; augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone ; la flèche d'hyperglycémie alimentaire est moins marquée que chez le sujet normal.

— Extrême sensibilité à l'insuline ; difficulté pour la glycémie à remonter à son taux initial.

Le dosage de l'hormone gonadotrope A :

Alors que dans l'insuffisance hypophysaire, le taux de la folliculo-stimuline est toujours très abaissé (au-dessous des chiffres minimum notés chez des sujets impubères), il est au contraire augmenté dans l'insuffisance ovarienne primitive, atteignant les taux constatés lors de la ménopause.

Le dosage des 17 céto-stéroïdes :

Leur taux est très abaissé dans l'insuffisance hypophysaire (moins de 3 mg. par 24h.) ; dans le syndrome de TURNER, ils sont moyennement diminués, parfois normaux et même augmentés dans certaines observations.

Enfin, la laparotomie et la coelioscopie apportent une preuve anatomique de la lésion ovarienne ; l'épreuve du traitement est aussi évocatrice : l'opothérapie hypophysaire n'est d'aucun effet alors que la thérapeutique par les œstrogènes amène un développement des seins, parfois l'apparition de poils axillaires et pubiens et même de règles.

Beaucoup plus facile sera le diagnostic d'avec la *maladie de SCHULLER-CHRISTIAN (dysostose crânio-hypophysaire)*.

- Si on retrouve un arrêt de croissance pouvant amener un nanisme, une atrophie génitale et de l'obésité, l'existence d'exophtalmie, d'un diabète insipide, de lacunes crâniennes, l'élévation du taux du cholestérol sanguin distinguent nettement ce syndrome du nanisme ovarien.

On écartera aussi facilement le nanisme neuro-hypophysaire décrit par DEBRE et JULIEN MARIE, avec hypotrophie des organes génitaux, oligodipsie et hyperhydrophilie.

L'hypothyroïdie.

L'insuffisance thyroïdienne cause assez fréquemment un infantilisme accompagné de nanisme.

Comme dans le syndrome de TURNER, les enfants sont de petite taille, avec des organes génitaux hypotrophiques, pas de poils axillaires ni pubiens ; la puberté ne se fait pas.

Dans les cas typiques, c'est un nanisme dystrophique ; si le cou court des myxœdémateux peut évoquer celui du syndrome de TURNER, la tête est énorme, élargie, le nez épaissi, le tronc important, les membres petits ; cependant, dans les formes frustes ou discrètes le retard de croissance peut seul exister, le corps étant bien proportionné.

A côté de ces troubles morphologiques, il existe souvent une infiltration des téguments, un empatement caractéristique, des troubles des phanères, cheveux et sourcils rares et secs, ongles cassants. Des anomalies dentaires sont souvent constatées.

Un retard psychique, une lenteur d'idéation, voire une idiotie complète sont fréquents, alors qu'au maximum seul un certain puérilisme est constaté chez les jeunes filles atteintes d'agénésie ovarienne.

Les examens radiologiques montrent une persistance des cartilages de conjugaison mais surtout une absence des points complémentaires d'ossification correspondant à l'âge du sujet, alors que ces points existent dans le syndrome de TURNER.

Enfin le syndrome humoral est différent ;

Il n'y a pas de modifications des hormones gonadotropes, mais une diminution importante du métabolisme basal, avec une augmentation du taux du cholestérol sanguin.

Progeria, infantilisme surrénal.

Ces deux syndromes, qui sont considérés comme d'origine surrénale, ont de nombreux points communs avec le syndrome de TURNER.

Le tableau de la PROGERIA (HARTINGS) ou gérodermie (APERT) ou nanisme sénile (VARIOT et PIRONNEAU) est constitué par un arrêt de croissance, amenant un nanisme et surtout par une modification de la peau qui est flétrie ou ridée, en particulier au niveau du visage. Il existe souvent de l'athéromatose ; les caractères sexuels secondaires sont absents.

A l'autopsie, GILFORT a trouvé une sclérose et une atrophie des surrénales avec une hypoplasie du tractus génital.

VARIOT et MORLAT ont décrit un infantilisme surrénal avec hypotrophie staturale et insuffisance génitale ; et dans le cas de MORLAT, diminution des facultés physiques, chez l'adolescent atteint de maladie d'ADDISON.

Nous n'avons pas trouvé de dosages hormonaux pratiqués dans ces syndromes. Les points communs qu'ils ont avec le

syndrome de TURNER seraient intéressants à comparer avec le rôle de l'atrophie surrénale dans ce syndrome.

CERTAINS NANISMES OSSEUX doivent également être différenciés de ce syndrome.

Le rachitisme.

Actuellement, il est rarement cause de nanisme, du moins dans nos pays ; ce grand rachitisme peut parfois s'accompagner d'un retard dans l'apparition de la puberté ; mais celle-ci finit par se faire, et le développement sexuel de ces sujets est normal. Surtout, il existe de très grosses déformations osseuses — cyphoscolioses, incurvation des membres qui donnent un aspect plus ou moins contrefait aux malades et font le diagnostic.

L'achondroplasie.

Ce nanisme, qui atteint plus fréquemment les filles que les garçons, et a un caractère familial, est généralement plus marqué que celui du syndrome de TURNER. La taille varie entre 0 m. 90 et 1 m. 40. En outre, il s'accompagne d'une morphologie bien spéciale, tête énorme, au nez court et épaté, tronc normal, mais membres très petits ; le segment de membre le plus rapproché du corps est le plus frappé (micromélie rhizomélique). Les mains sont épaisses et courtes, en trident.

L'hypertélorisme, qui accompagne parfois le cou palmé ou le cou court, peut parfois donner une morphologie faciale ressemblant à celle de l'achondroplasie ; mais il n'y a pas de raccourcissement des membres. De plus, l'achondroplasie a un développement génital absolument normal.

Enfin, les radiographies ne montrent pas d'ostéoporose, ni de retard de soudure des épiphyses, mais des cartilages de conjugaison minces, irréguliers ou précocement disparus.

D'autres tableaux cliniques se différencient facilement du syndrome de TURNER.

Le nanisme exostosique (RATHERY et JULIEN MARIE).

Comme dans l'agénésie ovarienne, ce nanisme est modéré (1 m. 35 à 1 m. 55) ; mais cette affection atteint plus électivement le sexe masculin. Il n'y a pas de troubles du développement génital. En outre, ce nanisme s'accompagne de déformation du squelette (cubitus curvus) et surtout d'exostoses.

La dyschondrostéose (LERI et J. WEIL) est une affection congénitale qui, par atteinte symétrique osseuse, aboutit à un nanisme avec micromélie accentuée portant sur les segments mésoméliques et rhizoméliques.

La polydystrophie de HURLER-ELLIS est aussi facilement éliminée. Si c'est également une affection congénitale caractérisée par un nanisme, la petite taille s'accompagne de

dystrophies bien différentes des malformations associées dans le syndrome de TURNER : déformations du faciès et de la silhouette ; le crâne est volumineux, les traits grossiers et le nez large ; le cou est épais et court (ce qui peut évoquer un cou court congénital). Il existe une cyphose dorso-lombaire accentuée, un gros ventre. En outre, on retrouve une hépatosplénomégalie, des opacités cornéennes bilatérales, et un retard plus ou moins marqué de l'intelligence.

LES NANISMES VISCÉRAUX.

Le nanisme ou l'infantilisme rénal.

Comme dans le syndrome de TURNER, on est en présence d'un retard statural important, ayant pu être remarqué très tôt, parfois vers 2 ou 3 ans ; contrastant avec une intelligence et un éveil psychique normaux. Parfois peuvent exister des dystrophies osseuses (genu valgum le plus souvent), des lésions d'ostéoporose diffuse, voire des lésions d'ostéite fibro-kystique.

Mais un interrogatoire attentif permet souvent de mettre en évidence des symptômes évocateurs : anorexie, fatigabilité et surtout polyurie (modérée) et soif assez impérieuse, qu'on ne trouve pas chez les sujets atteints de syndrome de TURNER.

Mais ce sont surtout les examens complémentaires qui feront le diagnostic. Si l'albumine est rarement trouvée dans les urines, on note dans le sang une azotémie marquée (0,50 g. à 1 g.), parfois très élevée (supérieure à 2 g.).

Les épreuves de concentration-dilution, de la phénol-sulfone-phtaléine, la constante d'AMBARO confirment la néphrite azotémique. La nanisme rénal comprend des lésions anatomiques nettes, rein petit, atrophique, ou des malformations variées de l'arbre urinaire, décelables par pyélographie.

Il faut noter cependant l'association possible, signalée par LISSER et PLACHTE, de lésions de l'arbre urinaire avec le syndrome de TURNER.

L'infantilisme ou nanisme hépatique (hépatites polycoriques DEBRE et SEMELAIGNE).

C'est un infantilisme qui semble avoir un caractère familial ; il s'accompagne d'une surcharge graisseuse tronculaire, d'hypotonie musculaire et surtout d'une augmentation du volume du ventre due à l'hépatomégalie.

Au point de vue biologique, ce syndrome diffère de celui de TURNER (hyperlipémie avec hypercholestérolémie, hypoglycémie à jeun), et c'est un diagnostic très facilement éliminé.

Le nanisme intestinal de la maladie cœliaque (syndrome de GEE-HERTER-HEUBNER), s'il comprend une absence ou

une régression du développement statural et sexuel, des signes d'ospéoporose, se distingue facilement de l'infantilisme ovarien par l'association d'un mauvais état général, de troubles intestinaux (stéatorrhée chronique, selles molles, fétides, avec épisodes de diarrhée intense), d'une augmentation de volume de l'abdomen, de symptômes évoquant une avitaminose (éruptions à type pellagreu, hémorragies).

Les nanismes cardiaques.

On connaît depuis longtemps le « nanisme mitral » des sujets atteints de rétrécissement ou de maladie mitrale, sujets chétifs, aux pommettes rouges ; de même, les enfants atteints de malformation congénitales du cœur restent souvent de petite taille, et leur puberté (s'ils arrivent à cet âge) peut être retardée. Plus qu'un problème diagnostique, la constatation d'une lésion cardiaque associée à une petite taille et à un retard sexuel posera le problème de l'association possible de la malformation cardiaque à un syndrome d'ovaires rudimentaires. En effet, on a remarqué la grande fréquence de la coexistence d'un rétrécissement de l'aorte avec le syndrome de TURNER. Là encore, l'étude du taux des hormones gonadotropes, l'existence d'autres malformations feront le diagnostic.

Le nanisme typus amsterodamensis sera très facilement écarté ; c'est un nanisme microcéphale avec microphthalmie ; on retrouve une étiologie précise : une radiothérapie intempestive de la région génitale chez la mère.

THÉRAPEUTIQUE

Devant ces sujets infantiles, de petite taille, les premières tentatives thérapeutiques furent l'emploi de l'hormonothérapie hypophysaire ou des gonadotrophines sériques. Mais les résultats furent décevants ; la puberté ne se produit pas, la taille reste petite.

Lorsqu'on a connu le support anatomique du syndrome — la présence d'ovaires rudimentaires, l'élévation du taux des gonadostimulines, et la baisse du taux des œstrogènes, on a employé une thérapeutique substitutive : les œstrogènes, naturels ou de synthèse.

Les œstrogènes, quelle que soit leur nature, employés suivant des posologies différentes, par des voies différentes, chez les divers auteurs, ont donné, semble-t-il, des résultats identiques.

(1) LES MÉTHODES :

VARNEY employait 1 mg. de stilboestrol par jour ; ALBRIGHT 1,5 mg. de benzoate d'œstradiol en intra-musculaire trois fois par semaine, avec des intervalles sans thérapeutique correspondant aux règles ; il associe ensuite folliculine et progestérone.

LISSER préconise l'administration d'œstrogènes per os, comme méthode plus facile et plus économique, aisément réglable. Il emploie des œstrogènes de synthèse comme les stilboestrol ou des œstrogènes naturels moins toxiques, ou des œstrogènes combinés (sulfate d'œstrone). Pour le stilboestrol, la posologie est la suivante :

- 1 mg. chaque soir pendant la première semaine,
 - 2 mg. chaque soir pendant la deuxième semaine,
 - 3 mg. chaque soir pendant la troisième semaine.
- Arrêt d'une semaine.

Puis recommencer un nouveau cycle.

Si les règles surviennent durant l'administration, arrêter la médication, puis reprendre ensuite le cycle au bout de trois jours.

GREENBLATT utilise le sulfate d'œstrone (Premarin) à la dose de 0,025 mg. par jour, vingt et un jours par mois.

LICHTWITZ prescrit 1, puis 5 mg. de diéthyl-stilbœstrol par jour, puis l'association de 10 mg. de lutéine à 5 mg. de benzogynestril.

AZERAD a traité sa malade par l'acide doisynolique lévoyre à la dose de 1mg., puis 2 mg. par jour, jusqu'à 6 mg.

En trente jours, la malade a reçu 120 mg. ; deux jours après l'arrêt du traitement sont survenues les règles.

2) LES RÉSULTATS :

Ces diverses méthodes ont donné des résultats peu différents ; les effets de la thérapeutique sont appréciables, et assez rapides.

a) *Les poils pubiens et axillaires :*

Les poils pubiens et axillaires apparaissent, ou s'ils existent déjà, augmentent d'abondance jusqu'à atteindre le développement normal chez la femme pubère.

b) *Les seins :*

Ils se développent rapidement (en huit jours dans une observation de GERARD), perdent leur caractère infantile ; ils prennent des contours féminins, l'aréole se colore, le mamelon se forme ; le tissu glandulaire apparaît et s'accroît rapidement.

c) *Les organes génitaux :*

Ils cessent également d'être infantiles ; tout le tractus génital se modifie, à l'exception bien entendu des ovaires qui demeurent rudimentaires ; les petites lèvres se dessinent, le vagin s'allonge et s'élargit, l'utérus augmente de volume.

Le frottis vaginal montre une réaction folliculinique nette.

Dans de nombreux cas, sous l'influence d'une thérapeutique cyclique, on voit survenir des menstruations plus ou moins régulières, et qui cessent avec la thérapeutique.

Le développement génital sous l'action prolongée des œstrogènes (un ou deux ans selon LISSER) est tel qu'il permet d'envisager chez ces femmes des relations sexuelles normales ; mais les ovaires demeurant rudimentaires, il est évident qu'aucun espoir de maternité ne peut être permis.

d) *La petite taille :*

Sur la taille, les résultats de la thérapeutique sont extrêmement décevants ; il semble que les œstrogènes n'aient au-

cune action sur la croissance de ces sujets. Certes, dans les cas où la soudure des cartilages épiphysaires est totale, on ne peut espérer voir grandir les malades, quelque procédé qu'on emploie. Mais, même chez les patientes où persistent des cartilages de conjugaison, le traitement ne permet aucun gain appréciable ; la taille croît parfois de quelques centimètres, mais ceci se produit également chez certaines malades encore jeunes en dehors de toute médication.

e) *Le syndrome humoral :*

1 — LE TAUX DE L'HORMONE GONADOTROPE :

LISSEY a constaté chez une de ses malades, ayant entre 192 et 288 U.S. de gonadostimuline A, que ce chiffre tombait à + 9,2 U.S. avec l'action du stilboestrol, puis remontait un mois après l'arrêt du traitement à 192 U.S.

2 — LE TAUX DES 17 CÉTO-STÉROÏDES :

ALBRIGHT, après deux ans de traitement par les œstrogènes, chez une malade, a relevé un taux de 17 céto-stéroïdes de 1 à 3,3 mg. par vingt-quatre heures. Au bout d'un an et demi de traitement par les œstrogènes et la lutéine associés, le taux était passé de 8 à 11 mg. par vingt-quatre heures.

Dans ses autres observations, il n'a pu noter de modifications.

Chez une malade de LICHTWITZ, de 6 mg. 2 avant toute thérapeutique, les 17 céto-stéroïdes ont atteint le taux de 8 mg. 8 après l'association œstrogènes-progestérone.

f) *Le développement psychique.*

LISSEY a insisté sur l'heureux effet moral des œstrogènes ; la féminisation des formes de ces jeunes femmes, l'apparition de menstruations, les amènent à se considérer comme des femmes normales. Certaines désirent même se marier. AZERAD a constaté la naissance de la coquetterie chez une jeune fille qui ne s'en souciait nullement auparavant.

Devant l'échec du traitement par la folliculine sur la taille, on a tenté d'autres essais.

Les extraits thyroïdiens :

Ils ne donnent pas non plus d'augmentation de la taille. De même les *extraits thymiques*.

Bien qu'il y ait une augmentation du taux des gonadostimulines, on a pensé qu'il pouvait exister une diminution de l'hormone somatotrope : celle-ci n'étant pas utilisée isolément en pratique, on a préconisé les extraits totaux de lobe antérieur.

Mais cette thérapeutique ne détermine pas non plus de croissance notable de la taille.

La testostérone et les androgènes.

Comme chez l'homme, les androgènes et la testostérone déterminent une stimulation de la croissance, et qu'il existe une diminution de 17 céto-stéroïdes dans la majorité des cas de syndrome de TURNER, on a essayé d'employer la testostérone (propionate ou méthyl-testostérone).

L'action sur la croissance est peu nette ; mais, par contre, très rapidement sous l'effet de ce traitement, comme l'a signalé LISSER, on voit se produire un développement du clitoris et une raucité de la voix.

LICHTWITZ, chez une malade ayant eu durant deux mois 20 mg. de testostérone, a constaté une hypertrophie du clitoris, une raucité, puis une gravité de la voix.

Certaines malformations sont actuellement justiciables d'un traitement chirurgical.

Le cou palmé très accentué, s'il est une gêne fonctionnelle, ou seulement une gêne esthétique, peut être supprimé chirurgicalement.

Enfin, on réalise actuellement des interventions sur les rétrécissements de l'aorte.

CONCLUSIONS

I) Il existe actuellement environ 132 cas publiés de syndrome de TURNER chez la femme, et environ 5 chez l'homme.

II) 1. — Le cas de Colette R... était de diagnostic difficile, en dehors des constatations anatomiques. Pendant longtemps, le syndrome ne s'est traduit que par un nanisme avec infantilisme, accompagné par un souffle systolique discuté, les malformations évidentes se réduisant à la constatation d'un certain hypertélorisme et d'un cou court ; l'élévation du taux de l'hormone gonadotrope A étant modérée et même discutable.

Le diagnostic de syndrome de TURNER établi par la constatation opératoire de l'agénésie ovarienne, un rétrécissement de l'aorte bien toléré jusque là s'est manifesté brutalement et a été prouvé par artériographie.

Depuis 1948, Colette a été régulièrement traitée par les œstrogènes durant des périodes de six mois ; la lutéine a été associée à ceux-ci en février 1950. On a noté un développement modéré des seins et des poils axillaires et pubiens. Une menstruation est survenue en juin 1950. Mais il ne semble pas que la thérapeutique ait eu d'effet sur le retard statural.

2. — Nicole S... présente un syndrome de TURNER beaucoup plus typique. La petite taille (1 m., 235), l'infantilisme, sont accompagnés d'un cubitus valgus bilatéral et d'un cou palmé discret ; il existe également, comme dans le cas précédent, un certain hypertélorisme.

Le taux de gonadostimuline A est très élevé, celui des 17 céto-stéroïdes très abaissé.

Le diagnostic a été confirmé par la laparotomie exploratrice.

Au point de vue thérapeutique, Nicole n'avait jusqu'ici été traitée que par des extraits hypophysaires, ce qui n'a pas donné de résultats appréciables. On a maintenant institué un traitement cyclique œstrogène-lutogyl.

III) La fréquence des divers éléments décrits dans le syndrome de TURNER est la suivante :

- aménorrhée absolue dans 95 % des cas (dans 5 % des cas, quelques menstruations épisodiques peuvent exister) ;
- petite taille dans 82 % des cas ;
- cou palmé dans 46 % des cas ;
- cubitus valgus dans 43 % des cas.

Les autres malformations sont d'une fréquence beaucoup moins grande.

- retard de soudure des épiphyses : 60 % des cas ;
- ostéoporose : 38 % environ ;
- élévation du taux de la F.S.H. : 92 % ;
- diminution du taux des 17 cétostéroïdes : 70 %.

Chez l'homme, dans les trois observations détaillées qui ont été publiées, il y a :

- petite taille,
- cou palmé,
- cubitus valgus,
- atrophie des testicules ;
- des malformations analogues à celles relevées chez la femme ;
- dans un cas : retard de soudure des épiphyses, ostéoporose.

Mais : aucune élévation du taux de l'hormone gonadotrope A, les 17 cétostéroïdes dans deux observations sont à la limite inférieure des taux physiologiques.

Bien que de nombreux cas diffèrent de la description de TURNER, la dénomination « Syndrome de TURNER » semble la plus pratique pour désigner ce syndrome, pouvant convenir à l'homme comme à la femme. Elle n'implique aucune idée de pathogénie et forme un cadre commode où placer les cas étiquetés « nanisme ovarien, agénésie ovarienne, infantilisme avec pterygium coli, etc... ».

IV) Actuellement, aucune étiologie précise n'a été retrouvée.

Les études pathogéniques de ce syndrome insistent sur le rôle des surrénales (ALBRIGHT) au point de vue retard statural, et développement des poils auxillaires et pubiens.

D'autres auteurs (LISSER) considèrent la petite taille comme une malformation de même valeur que le cou palmé et le cubitus valgus.

Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer la co-existence des multiples anomalies constatées dans ce syndrome. LISSER leur donne une origine génétique ; E. ROSSI également, en considérant que les malformations seraient

consécutives à une hypersécrétion de liquide céphalo-rachidien, selon la théorie de BONNEVIE. ALBEAUX-FERNET est partisan d'un rôle prépondérant d'une lésion, soit génétique, soit infectieuse, d'un centre tropique hypophyso-thalamique.

V) Au point de vue diagnostique, seule la laparotomie (ou l'autopsie) peut apporter une certitude absolue, la cœlioscopie étant parfois sujette à caution. Mais un retard sexuel avec élévation du taux de l'hormone gonadotrope A, associés ou non avec une petite taille et diverses malformations, signent le diagnostic de syndrome de TURNER. Inversement, l'existence d'une petite taille, d'un retard génital, d'un cou palmé et d'un cubitus valgus fait conclure au syndrome de TURNER, sans vérifications endocriniennes ni anatomiques.

En raison de la multiplicité des aspects cliniques de ce syndrome, due à l'existence ou non de certaines malformations, le diagnostic différentiel est à faire avec tous les infantilismes, en particulier l'infantilisme hypophysaire, et de nombreux nanismes.

VI) La thérapeutique par les œstrogènes amène un développement des seins, des organes génitaux (sauf l'ovaire), des poils axillaires et pubiens, ainsi qu'occasionnellement des menstruations.

Mais actuellement, ni les œstrogènes, ni aucune médication, n'agissent sur le retard statural.

Vu : le Doyen,
LÉON BINET.

Vu : le Président,
ROBERT DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,
le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DUPONT.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET et DERIBREUX. — Les retards de croissance d'origine cérébrale. (A propos de cas étiquetés « syndrome de TURNER-ALBRIGHT »). (*Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 424, 18 mars 1949).
- ALBRIGHT (F.), SMITH (P.), FRASER (R.). — A syndrome characterised by primary ovarian insufficiency and decreased stature. A report of 11 cases, with digression on hormonal control of axillary and pubic hair. — (*Am. J. Med. Sc.* 204, p. 625-648, n° 5, nov. 1942).
- ALESSANDRI (A.), ATRIA (A.) et ZANARTU (J.). — Syndrome de TURNER. (*Rev. Méd. de Chile*, 73, 630-633, July 1945),
- ATRIA (A.), SANZ (R.) et DONOSO (S.). — (*J. Clin. Endocrinology*, 8 May 1948, p. 317).
- AZERAD (E.), GRUPPER (Ch.), NATAF (J.), HOUSSET (E.) et Mlle BOURILLON. — Syndrome de TURNER, aplasie ovarienne, petite taille et malformations congénitales, associées à un rétrécissement mitral. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12-26 nov. 1948, n° 31 et 33, p. 1148-1153).
- BAER (W.). — Vollkommene Angeborene Aplasie beider Ovarien, infantiles genitale, viriler habitus. (*Zentralbl. f. Gynäk* 51, 3241-3245, Dei 17, 1927. In DEL CASTILLO).
- BAGG (H.S.) et LITTLE (C.C.). — In E. ROSSI... ..
- BAKER (B.L.) et LEEK (J.H.). — The relationships of parathyroid glands to the action of oestrogenes on bones. (*Am. J. Physiol.*, 147 (3), 522-526, 1946).
- BERTRAND-FONTAINE (Mme). — Pterygium coli. (*Presse Médicale*, 10 avril 1943, n° 14, 178-179).
- BONNEVIE (K.). — *Genetica* 18, 105, 1935. - in ROSSI, (*Helvetica Paed. Acta*, 1945, vol. 1 (2), 134-146).
- BOISSELOT (N.). — (*Arch. Franç. pédiatrie*, 1949, 6, 225).
- BRAXHAGE (G.). — Nanisme dégénératif avec pterygium coli. (*Ztschr. f. Kinderh.* 62, 686-690, 1941).

- CAPURRO (A.M.) — Una nueva forma clinica de infantilismo (síndrome de TURNER). *Tesis de Doctorado en Medicina*, Universidad Nacional de Buenos-Aires, Facultad de Ciencias Medicas, 5321, 1940).
- CHANDLER (F.A.). — Webbed neck. (*Am. J. Dis. Child.* 1937, 53, 798-803).
- CLAVERT (J.). — Action hypercalcémiante et ostéogénétique de la folliculine chez le pigeon. Ses variations. (*C.R. Soc. Biol.* 1942, 136, 509).
- DEL CASTILLO (E.B.), DE LA BALZE (F.A.) et ARGONZ (J.). — Syndrome of Rudimentary ovaries with æstrogenic insufficiency and increase in gonadotropins. (*J. Clinic. Endocrinology*, 7, n° 6, 1947, p. 383 seq.).
- DORFF (G.B.), APPELMANN (D.H.) and LIVESON (A.). — Report of a case showing congenital defects, short stature, retarded sexual development and no urinary gonadotropin. (*J. Clinic. Endocrinology*, 7, 807, décembre 1947).
- DRACHTER (R.). — *Klin. Woch.* 1923, 1, 664.
- FLAVELL (G.). — Webbing of neck with Turner's syndrome in male. (*British. J. Surg.* 31, 150-153, October 1943).
- FRAWLEY. — (*Am. J. Dis. Child.* 1925, 29, 799-805).
- FUNKE. — Cou palmé. (*Deutsche Z. Fsch. für chirurgie* 63, 162, 1902).
- GERARD. — A propos d'un cas d'aménorrhée primitive. (*C.R. Soc. Française de Gynécologie*, 16 déc. 1946, p. 177).
- GREENBLATT (R.B.) et NIEBURGS (H.E.). — Turner's Syndrome. (*J. Clinic Endocrinology*, 8 nov. 1948, 993, 1003).
- GOLBERG (M.B.), MAXWELL (A.F.) et SMITH (P.). — The hormonal endocrinopathies with associated ovarian pathology (I : Ovarian agenesis - II : precocious puberty - III : virilism. (*J. Clinic Endocrinology* 7, 11, 29, 1947).
- GOLDMAN (M.L.), SCHROEDER (H.A.) and FUTCHER (P.H.). — Coarctation of the aorta, associated with abnormal digits ; ovarian insufficiency and shortness of stature. (*J. Clinic. Endocrinology* 9, 1949, July n° 7, 622).
- GOLWASSER. — In DEL CASTILLO.
- HARVIER (P.), GOURNAY (J.J.), CAMUS (J.L.) et VISSIAN (L.). — Infantilisme ovarien (syndrome de TURNER). (*Paris Médical*, 10 juin 1948 ; n° 23, 281-286).
- KEPLER (E.J.), PETERS (G.A.), MASON (H.C.) — Addison's disease, associated with pubic and axillary alopecia and normal menses. (*J. Clinic. Endocrinology*, 3, 497-499, sept. 1943).
- KERMAUNER. — *Bert. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path.* 54, 478-494, 1912. In DEL CASTILLO.
- KULIGA. — *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 86, 139, 1930. In DEL CASTILLO.
- LICHTWITZ (A.). — Physiopathologie des œstéoporoses hormonales (*Presse Méd.* 1^{er} février 1947, n° 7, p. 78-79).
- LICHTWITZ, BARBIER et MOUTON. — Les 17 cétio-stéroïdes. (*Sem. Hôp. Paris*, 21 sept. 1947, n° 35).
- LICHTWITZ (A), GRIVAUX (M.) et DELAVILLE (M.). — Deux cas de nanisme avec insuffisance ovarienne totale et hypersécrétion d'hormone gonadotrope. (*Sem. Hôp. Paris*, 22 nov. 1948, n° 87, 2823-2835).

- LISSER (H.), CURTIS (L.E.), ESCAMILLA (R.F.) et GOLDBERG (M.B.). — Le syndrome d'aplasie congénitale des ovaires avec infantilisme sexuel, élévation du taux d'hormone gonadotrope dans les urines, petite taille et autres anomalies congénitales. — (Présentation de 25 cas non publiés auparavant.) (*J. Clinic. Endocrinology* 7, 10, 665 et seq. (1947)).
- MARIE (J.), SEE (G.), BARCAT (J.), PETTE (F.). — Présentation d'un enfant atteint de maladie de Turner-Albright. (*Arch. Fr. Péd.* 1950, 153-156).
- MUSSO-FOURNIER (J.C.), POLLACK (E.) et LUSSICH-SIRI (J.J.). — Loss of axillary and pubic hair in a patient with addison's disease and regular menstruation. (*J. Clinic Endocrinology* 9, 6 June, 1949, p. 553).
- MUSSO-FOURNIER (J.C.) et PROTO (A.). — Un cas de maladie d'Addison avec absence de poils axillaires et pubiens malgré la conservation de la menstruation. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 63, 62-63, 1947).
- NAGEOTTE-WILBOUCHEVITCH (Mme). (*Bull. Soc. Pédiat. Paris*, 32, 683-688, déc. 1934).
- OLIVET (J.). — *Frankfurt Ztschr. f. Path.* 29, 477, 1923, in DEL CASTILLO.
- PERRAUD (R.). — Thèse pour le Doctorat en Médecine : Infantilisme ovarien, Paris 1948.
- PELA. — *Endocrinol. e. pat. constit.*, août 1935, 558-574, in DEL CASTILLO.
- PICH (G.). — *Beitr. z. path. anat. u. z. allg. Path.* 98-218, 1936. In DEL CASTILLO
- PLACHTE (F.L.). — Clinical, laboratory, operative and post-mortem observations in infants and childrens with multiples congenital malformations (syndrome de TURNER, ovarian agenesis and related combinations) (*Abstr.. J. Clinic. Endocrinology*, 8, 584, July 1948).
- PRIESEL (H.). — *Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol.*, 6 (3), 1931, p. 17) In DEL CASTILLO:
- RAKOFF (A.E.). — Studies on high dosage progesterone therapy of amenorrhea. (*Am. J. Obst. and Gynec.* 51 (4), 480-490, 1941).
- RANDERATH (E.). - *Frankfurt Ztschr. f. Path.* 29, 477, 1923. In DEL CASTILLO.
- RANSON. — In DEL CASTILLO.
- REFORZO-MEMBRIVES (J.), TRABUCCO (A.) et ESCARDO (F.). — Turner's syndrome in mâle. (*J. Clinic. Endocrinology* 9, 12, 1933, décembre 1949).
- RICHEL, MARANON et RYMER. — Pathologie de l'hypophyse. (*Baillière et fils*, 1 vol., Paris 1948)..
- ROSSI (E.). — Le tableau clinique du Status BONNEVIE-ULLRICH. (*Helvetica Paed. Acta*, 1945, 1 (2), 134-146).
- ROSSLE (R.). — *Ergebn. d. allg. path. u. anat. Jahrg.* 20, Abt. 11, Teil 1, 1932, p. 369, In DEL CASTILLO.
- SCHNEIDER (R.W.) and Mac CULLAGH (O.R.) — Infantilism congenital webbed neck, cubitus valgus. (*Cleveland. Clin. Quart.* 10-112-125, october 1943).
- SCHURMANN (P.). — *Virchows Arch. f. path. Anat.* 262-649, 1927. In DEL CASTILLO.

SCHULTZE. — In DEL CASTILLO.

SHARPEY-SCHAFER (E.R.). — *Lancet* 2, 559-560, nov. 8 1941.

SHERESHEVKI (N.A.). — Cas of pterygonuchal infantilism. (N.A. *Am. Rev. Soviet Méd.* 1, 337-339, april 1944).

TRONCI (L.). — Infantilismo femminile et Aplasia ovaria. (*Riv. Ital. di Genec.* 21, 627, december 1938. In DEL CASTILLO.

TURNER (H.). — Syndrome avec infantilisme, cou palmé, cubitus valgus. (*Endocrinology*, 23, 556, 1938.)

VARNEY (R.F.), KENYON (A.T.) et KOCH. — Association of short stature retarded sexual development and high urinary gonadotropine in women (ovarian dwarfism) (*J. Clinic Endocrinology*, 2, 137-147, march 1942).

WILKINS (L.) and FLEISCHMANN. — Ovarian agenesis pathology, associated clinical symptoms. (*J. Clinic Endocrinology* 4, 355-375, August 1944).

WILKINS (L.) et FLEISCHMANN. — Sexual infantilism in females. (*J. Clinic. Endocrinology*, 4, 306-319, july 1944).

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
OBSERVATIONS	17
Observation N° 1.	
Observation N° 2.	
ETUDE CLINIQUE	35
1° le syndrome de TURNER chez la femme.	
2° le syndrome de TURNER chez l'homme.	
LES PROBLÈMES ÉTIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES SOU- LEVÉS PAR LE SYNDROME DE TURNER	55
DIAGNOSTIC	67
1° Diagnostic pontif.	
2° Diagnostic différentiel.	
THÉRAPEUTIQUE	77
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	85

